FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947

1946

THÈSE

N° 113

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Michel-Alexandre D'ŒLSNITZ

Né le 10 juillet 1915, à Nice (Alpes-Maritimes)

Présentée et soutenue publiquement le [illegible] *1947*

LES SYNDROMES DE PUBERTÉ PRÉCOCE CHEZ LA PETITE FILLE

Président : M. CATHALA, *Professeur.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1947

-

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **D'ŒLSNITZ.**

Prénoms : **Michel-Alexandre.**

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

D'ŒLSNITZ (Michel-Alexandre). — Les syndromes de puberté précoce chez la petite fille. — *Paris*, Maloine, édit., 1947, in-8°, 152 p. + 6 pl. h.-t.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N° .....)

2

D'ŒLSNITZ (Michel-Alexandre). — Les syndromes de puberté précoce chez la petite fille. — *Paris*, Maloine, édit., 1947, in-8°, 152 p. + 6 pl. h.-t.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N° .....)

3

D'ŒLSNITZ (Michel-Alexandre). — Les syndromes de puberté précoce chez la petite fille. — *Paris*, Maloine, édit., 1947, in-8°, 152 p. + 6 pl. h.-t.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N° .....)

4

D'ŒLSNITZ (Michel-Alexandre). — Les syndromes de puberté précoce chez la petite fille. — *Paris*, Maloine, édit., 1947, in-8°, 152 p. + 6 pl. h.-t.

(*Th. Méd.* (*Et.*), *Paris*, *1947*, N° .....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Michel-Alexandre D'ŒLSNITZ

Né le 10 juillet 1915, à Nice (Alpes-Maritimes)

Présentée et soutenue publiquement le *1947*

LES SYNDROMES DE PUBERTÉ PRÉCOCE CHEZ LA PETITE FILLE

Président : M. CATHALA, *Professeur.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1947

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... **Léon BINET**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.) CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O.-R.-L.), JAYLE M. (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N... ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie.	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FÈVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expériment.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENÈGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIÉ.
édiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérap. Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO
	GATELLIER.
	MÉNEGAUX.
Clinique médicale	BARIÉTY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR J. CATHALA

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. En témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A MON MAITRE

Le Docteur Clément LAUNAY

Médecin de l'Hôpital Hérold

A MON MAITRE

LE DOCTEUR GEORGES HEUYER

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LAUBRY
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT (*in memoriam*)

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR LARDENNOIS (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LAUBRY

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVALLEY
MONSIEUR LE DOCTEUR HUBER
MONSIEUR LE DOCTEUR R. GARCIN
MONSIEUR LE DOCTEUR E. MAY
MONSIEUR LE DOCTEUR G. HEUYER
MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA
MONSIEUR LE DOCTEUR CL. LAUNAY

A Monsieur le Docteur CHEYMOL
Pharmacien chef de l'Hôpital Tenon

A mes conférenciers

Messieurs les Docteurs H. P. KLOTZ, L. BARRAYA,
R. LAPLANE, Bernard DREYFUS, POILLEUX, MATHEY.

A Messieurs les Docteurs

ROUTIER, LIÈGE, FLORAND, KIPFER, NETTER,
Mme DAUPHIN, AUZEPY, GABRIEL

A mon ami Georges AMADO

LES SYNDROMES DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE
CHEZ LA PETITE FILLE

INTRODUCTION

C'est à l'instigation de notre Maître le Dr Clément Launay, qui suivait depuis quelque temps un cas très pur de Puberté Précoce chez une petite fille, que nous avons entrepris ce travail.

Ayant constaté, en cherchant à préciser les conditions étiologiques de cette observation, encore inédite, la complexité des problèmes que soulève la puberté précoce féminine, il nous a paru intéressant de réunir les divers éléments de nos recherches, afin de tenter une vue d'ensemble des connaissances actuelles sur cette question souvent mal connue et sur bien des points controversée.

Il est rare, en effet, d'observer de telles anomalies du développement sexuel. Et, en pareil cas, l'on s'attache surtout à en décrire l'aspect, à en rechercher la cause, à en démêler le mécanisme. Ces deux dernières tâches sont, en maintes occasions, d'autant plus ardues que cause et mécanisme sont loin d'être univoques.

La puberté précoce de la fille réunit, en effet, des faits hétérogènes, que nous avons essayé d'analyser, de classer et de distinguer au triple point de vue symptomatique, étiologique et pathogénique, en précisant les conditions du diagnostic et du pronostic.

Nous avons été ainsi conduits à distinguer divers syndromes étiologiques, séparés les uns des autres par des critères cliniques et biologiques plus ou moins nets.

On trouvera donc, après notre observation, un rappel des caractères principaux de la puberté normale et de ses divers mécanismes possibles, une description d'ensemble de la puberté précoce et de ses traits essentiels, enfin son démembrement en

quatre syndromes étiologiques bien délimités. Après l'analyse de chacun d'eux, sont reproduites les observations les meilleures et les plus démonstratives que nous ayons pu réunir. Chemin faisant, nous comparerons notre observation aux divers syndromes décrits, afin de déterminer avec précision sa place nosologique. Nous verrons cependant que ce n'est pas là une tâche facile jusqu'au bout, les discussions pathogéniques restées ouvertes rendant certains faits singulièrement difficiles à classer.

Le cas que nous avons observé nous sera seulement une occasion de montrer la relative fréquence des pubertés précoces restées sans cause décelable, s'accompagnant par ailleurs d'une santé sans défaut, et en tous points semblables à une puberté normale, tout se passant comme si la fillette faisait l'économie d'une partie de son enfance pour rejoindre sans attendre les délais normaux, celles déjà parvenues à la maturité sexuelle.

Avant d'entamer cet exposé, je suis heureux de remercier mon Maître le Dr Clément Launay, qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a prodigué pendant son élaboration son aide attentive et amicale.

Je tiens également à manifester ma gratitude au Dr Cheymol, Pharmacien-Chef et Directeur du Centre d'Etudes biologiques de l'Hôpital Tenon et à son assistant R. Henry, qui ont bien voulu effectuer les dosages hormonaux les plus précis et les plus complets, à plusieurs reprisès, à la fois sur la précoce fillette et sur des enfants normales d'âge différent, à titre comparatif. Le Dr Cheymol m'a fait, de plus, bénéficier, avec la plus grande obligeance, de son autorité en matière endocrinologique et des documents qu'il possédait sur le sujet de la présente étude.

Je remercie mon collègue et ami, Satge, qui m'a très obligeamment fait profiter de ses premières recherches bibliographiques.

J'exprime aussi ma reconnaissance à mon Maître, le Dr Garcin, Médecin de l'Hôtel-Dieu qui, avec sa bonne grâce coutumière, m'a communiqué le résumé d'une observation présentée le 30 mars 1939 à la Société de Neurologie, mais non encore publiée.

Je veux remercier encore M. le Professeur Cornil, Doyen de la Faculté de Médecine de Marseille, qui m'a prouvé, une fois

de plus, son amicale sollicitude en mettant à ma disposition son remarquable article sur la puberté précoce en relation avec les folliculomes, où j'ai trouvé les plus précieux renseignements.

Il m'est agréable enfin de remercier, pour leur obligeance, les Drs Cossa et Rivoire, Médecins des Hôpitaux de Nice. J'ai trouvé en particulier dans l'excellent ouvrage de ce dernier, des précisions qui m'ont rendu grand service.

OBSERVATION

J... Danielle, âgée de 3 ans 10 mois, entre dans le Service du Dr Clément LAUNAY, à l'hôpital Ambroise-Paré-Boileau, le 25 janvier 1944, pour développement statural et génital anormal.

Antécédents personnels :

Elle est née le 3 avril 1940. L'accouchement a été normal, sans aucun traumatisme obstétrical. Poids de naissance : 4 kgr.

L'enfant a été tout à fait normale jusqu'à l'âge de 18 mois. Elle était seulement un peu plus grande que les autres enfants et présentait une boulimie importante.

Elle a eu sa première dent à 7 mois et a marché un peu tard, à 16 mois.

Elle a eu la coqueluche en 1942 et la rougeole en 1943.

Antécédents familiaux :

Parents bien portants. Il n'existe aucun autre cas de précocité sexuelle dans la famille, ni du côté paternel, ni du côté maternel.

Histoire de la maladie :

C'est à partir de l'âge de 18 mois que la taille s'est mise à augmenter de façon rapide, en même temps que le développement mammaire a commencé.

Examen :

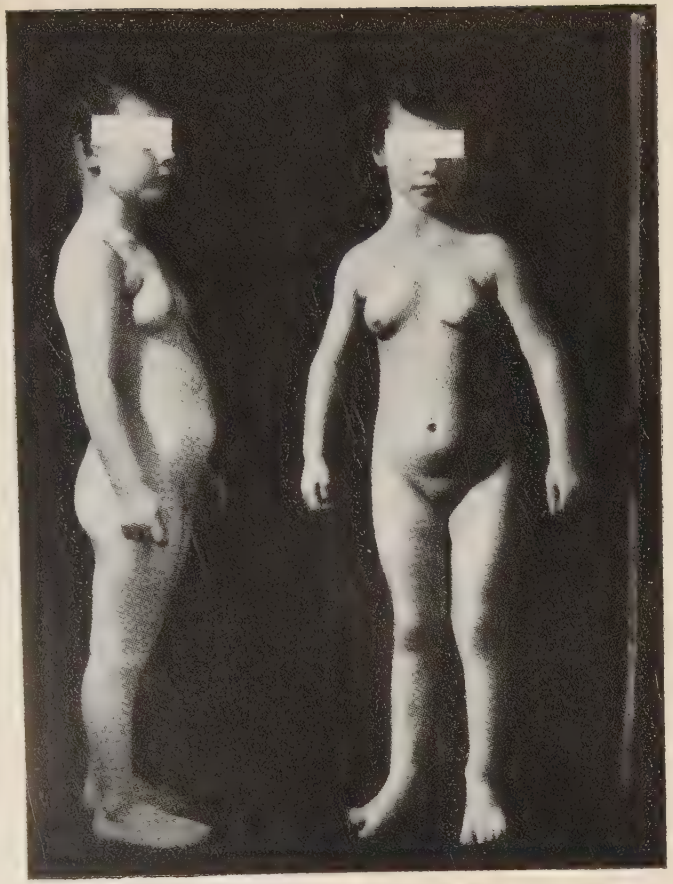
L'enfant est grande et forte pour son âge. A 3 ans 1/2, elle mesure 1 m. 13 et pèse 23 kgr.

Le visage n'a rien de particulier, mais les cheveux sont anormalement longs, descendant jusqu'à la pointe de l'omoplate.

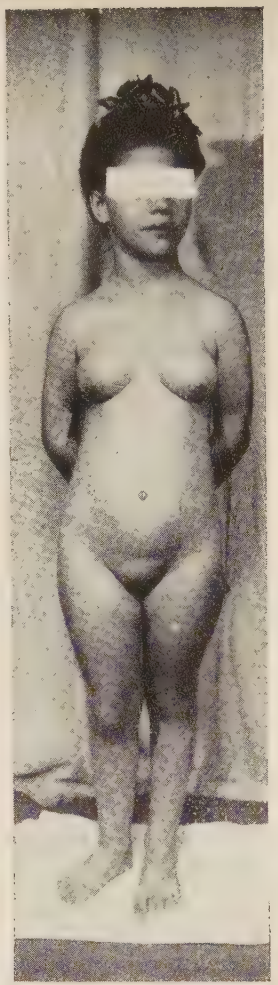
Les seins sont bien développés. Ils ont l'aspect de ceux d'une jeune fille, mais sont proportionnés à l'âge de l'enfant : du volume d'une orange, hémisphériques, ils montrent une aréole pigmentée, un mamelon peu développé.

Le corps, bien proportionné, a la conformation générale d'un *corps de femme de format réduit* ; le bassin, en particulier, a des caractères féminins bien marqués.

Le pannicule adipeux est important, prédominant aux cuisses, aux hanches et au ventre.



Danielle à 3 ans 10 mois



à 4 ans 1/2

à 5 ans 1/2

Les membres supérieurs atteignent l'union du tiers supérieur et du tiers moyen de la cuisse.

Les pieds et les mains ne sont pas déformés, mais ont l'aspect de ceux d'un enfant de 7 à 8 ans, dont la petite fille a d'ailleurs la taille.

Il n'y a pas de poils axillaires, mais quelques *poils pubiens. Les organes génitaux externes* sont nettement developpés : la vulve est fermée, les petites lèvres et le clitoris ont un développement notable.

Examen général :

Cœur et poumons normaux.
Tension artérielle : 11-7.

Examen neurologique :

Réflexes normaux. Il n'y a ni hypotonie, ni adiadococinésie.
Pas de paralysies oculaires, ni extrinsèques, ni intrinsèques.
Pas de signe d'Argyll-Robertson.
Pas d'hémianopsie bitemporale.
Le fond d'œil est normal.

Etat mental. — Retard psychique très peu important.

Testée par Mme Borel, l'enfant montre un âge mental de 3 ans. Par ailleurs, il existe un gros défaut de prononciation : elle ne prononce correctement que IN et P.

Radiographies :

Crâne : la selle turcique est très fermée, les clinoïdes antérieures et postérieures se rejoignent ; les contours en sont nets. On note de plus un certain épaississement de la voûte.

Avant-bras : tous les os du carpe sont visibles.

L'âge d'ossification est d'environ 7 à 8 ans.

Examens humoraux :

Sang :

Hémoglobine	90 %
Hématies	4.640.000
Leucocytes	6.600
Polynucléaires neutrophiles	63
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	28
Monocytes	6
Glycémie	0 gr. 98
Cholestérol	1 gr. 66
Calcémie	98 mgr.
Phosphorémie	45 mgr.

Liquide céphalo-rachidien :

2,2 éléments
Albumine ..... 0 gr. 36
Glycorachie ..... 0 gr. 72
Benjoin colloïdal (le liquide ne contenant pas de sang) 0000022100022220

Urines :

Ni sucre ni albumine.
Culot : quelques cellules épithéliales, ni cylindres, ni germes.
Réaction de Bordet-Wassermann : négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.
Métabolisme basal :
46 calories 5 (inférieur de 15,4 % à la normale qui est 55 calories).

SUITE DE L'OBSERVATION :

C'est le *1er mars 1944* qu'apparaît la *première menstruation*, qui dure trois jours.
L'enfant est examinée à nouveau le 27 mars.
Poids : 24 kgr. 500.
Taille : 115 cm.
La ponction lombaire ramène un liquide normal :

1,6 éléments ;
Albumine : 0 gr. 15 ;
Réaction de Paudy et de Weichbrodt négatives ;
Benjoin colloïdal : 000002220000000.

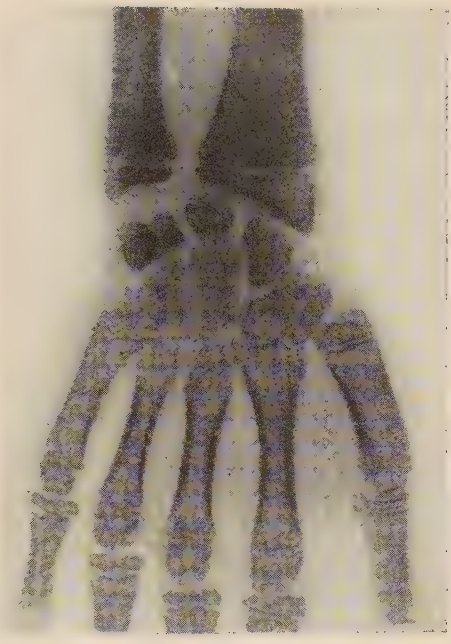
Le *25 mai 1944*, l'enfant est ramenée à la consultation. Le poids est de 24 kgr. 200, la taille de 116 cm. Aucun fait nouveau n'est relaté ; il n'y a pas eu de nouvelle menstruation ; pas de céphalée, pas de troubles visuels ; pas d'accès fébrile.
Il faut noter cependant quelques légers troubles du caractère à type d'opposition, liés, semble-t-il, à une période où l'enfant a été gâtée.

Examen : Les seins n'ont pas augmenté de volume, Il n'y a pas de transformation notable du corps. Au niveau des organes génitaux externes, on remarque des grandes lèvres peu développées, non pigmentées et des petites lèvres charnues
Le fond d'œil (examiné par le Dr PÉRON) donne les résultats suivants :

œil gauche : sûrement normal ;
œil droit : probablement normal.

Un nouvel examen est pratiqué le *1er juillet 1944* : Taille 117 cm. ; poids 23 kgr. 600.

Poignet de Danielle à 3 ans 10 mois
(Développement : 7 à 8 ans)



Son poignet à 5 ans 1/2
(Ossification 11 ans)

Poignet d'un enfant normal
de 5 ans 1/2

Poignet d'une fille normale
de 11 ans

Les seins ont un peu augmenté de volume et le bassin s'est élargi. Le visage n'a pas changé.

La température prise régulièrement le matin oscille entre 36°5 et 37°.

Il n'y a pas d'augmentation de volume du crâne, dont le tour est de 51 cm.

L'examen neurologique demeure négatif : les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux, les cutanés plantaires en flexion. On ne trouve aucune dysmétrie, aucune adiadococinésie, mais cette épreuve met en jeu des syncinésies considérables.

Il n'existe pas de polyurie, ni de soif anormale.

Il n'y a pas de sucre dans les urines.

L'examen de fond d'œil (Dr Péron) ne montre rien d'anormal.

Après ce dernier examen, l'enfant n'est revue que 16 mois plus tard, *le 29 octobre 1945*.

Depuis la première menstruation du 1er mars 1944, celle-ci ne s'est pas reproduite pendant cinq mois. Puis la menstruation a repris régulièrement tous les mois depuis juillet 1944, sans aucune irrégularité. Les dernières règles remontent au 19 octobre.

Examen : Taille 129 cm. ; poids 30 kgr.

On note quelques poils au niveau du pubis, mais aucun dans les aisselles. Le développement des grandes lèvres est modéré. Les cuisses et le bassin ont un aspect féminin et le pannicule adipeux est développé.

Le toucher rectal ne révèle aucun signe de tumeur ovarienne.

Le visage est celui d'une enfant de 10 ans. Les cheveux sont abondants et souples.

Il n'y a pas de laxité articulaire. Le dos est normal.

Dents : L'enfant a toutes ses dents de lait et la dent de 6 ans inférieure droite commence à apparaître.

Le caractère n'est pas modifié : la petite fille joue encore avec sa poupée, mais moins qu'il y a dix-huit mois. Par contre, elle s'intéresse surtout aux travaux ménagers.

Elle aime à jouer avec son frère de 7 ans à des jeux de garçon, jeux qu'elle veut diriger, bien que les initiatives viennent plutôt du garçon.

Depuis longtemps elle est coquette et aime à se regarder dans la glace.

Elle s'habille seule et lace ses souliers.

Test de Binet Simon :

L'enfant est timide. Il faut la mettre à l'aise et l'intéresser. Son parler est très enfantin : elle ne prononce pas les R, remplace J par ch ; son vocabulaire est réduit, elle se contente de phrases de deux ou trois mots sans adjectifs ni adverbes.

Son âge mental correspond à son âge réel : 5 ans 1/2.

Le test est dissocié : elle n'a fait qu'un test de 6 ans, mais en fait trois de 7 ans.

L'enfant est revue une dernière fois le 7 *décembre 1945*. Taille 131 cm. ; poids 30 kgr.

L'aspect est celui d'une petite fille de 10 ans. Le corps est celui d'une femme de petite taille, avec des seins bien développés, une ensellure lombaire marquée, un ventre un peu saillant, un bassin large.

Les règles sont très régulières, tous les vingt-sept ou vingt-huit jours, assez abondantes, durant trois ou quatre jours.

Notons qu'à plusieurs reprises, la température relevée quotidiennement n'a révélé la présence d'aucun clocher thermique à la date probable d'ovulation.

Danielle aime les travaux ménagers : faire la vaisselle, coudre, elle est très intéressée par les questions de toilette, les « chiffons ».

Son caractère a changé : si elle reste coquette, elle est moins colérreuse et par contre plus timide, surtout depuis octobre, date de son entrée à l'école.

Elle sait faire ses lettres et ses chiffres.

La boulimie qu'elle avait il y a deux ans a disparu.

Dosages hormonaux

effectués par R. Henry
au Centre d'Etudes Biologiques de l'Hôpital Tenon.

Pratiqués sur les urines de cette enfant à divers stades du développement, et sur cinq autres enfants à titre comparatif.

Techniques utilisées :

1° *Œstrogènes.* — Test d'Allen et Doisy sur animaux étalonnés (rate castrée sensible de 2 à 4 µg.). Résultats donnés en µg. d'œstrone (millième de milligramme) qui correspond à 10 unités internationales.

2° *Androgènes.* — Variation de surface de la crête du chapon. Résultats donnés en µg. d'androstérone cristallisée.

3° *Prégnandiol.* — Expression en milligrammes de prégnandiol par vingt-quatre heures.

La méthode de Vennings utilisée dans la première partie de ces recherches, ne donnant que des chiffres inférieurs à 3 mgr., ces résultats sont de valeur bien douteuse.

De fait, utilisant par la suite une méthode plus précise mise au point par Dréano au Centre d'Etudes biologiques de l'Hôpital Tenon (basée sur une réaction colorée au pentachlorure d'antimoine), nous n'avons plus mis en évidence de prégnandiol.

Nous indiquons après les résultats, la méthode employée par les lettres V et D.

4° *Hormones gonadotropes.* — Nous avons suivi au cours de cette étude tous les tests utilisés pour l'expression de l'activité de cette hormone.

L'étalon international pour cette hormone n'existant pas, nous notons le quotient de la quantité d'urines émise en vingt-quatre heures, par la quantité nécessaire pour obtenir la variation considérée et nous exprimons le chiffre obtenu en Unités-Rat.

Les animaux utilisés sont des rates impubères de 25 jours.

Ouverture du vagin.

Kératinisation vaginale.

Augmentation de 100 % du poids de l'utérus.

Augmentation de 100 % du poids de l'ovaire.

Dans le tableau récapitulatif que l'on trouvera plus loin, nous ne comparerons que les chiffres correspondant *aux variations du poids de l'ovaire.*

Ce test, dans nos conditions de travail (animaux non hypophysectomisés), s'il ne représente pas l'action folliculo stimulante de façon absolument pure, nous a semblé le plus fidèle.

Nous y ajouterons la variation de surface correspondant à la représentation graphique de ce phénomène.

Nous avons utilisé une fois la réaction de FRIEDMANN (apparition de follicules hémorragiques chez la lapine aux ovaires préalablement vérifiés).

Cette réaction était inférieure à 10 Unités-Lapin.

Tous ces résultats (œstrogènes, androgènes, hormones gonadotropes et prégnandiol) expriment l'élimination contenue dans les *urines de vingt-quatre heures.*

I. — ***J... Danielle.***

1° *Février* 1944 :

1er fév.	Pregnandiol (V)		0,7 mg. par 24 h.
9 —	Œstrogènes	<	4 µg. —
	Androgènes		0 —
16-17 —	Œstrogènes		6 µg. —
	Androgènes		0
23-24 —	Œstrogènes		12,5 µg. —
	Androgènes		0
26 —	Œstrogènes		5 µg. —
28-29 —	Hormones gonadotropes :		
	Poids ovaires 100 %	<	10 U. R.
	Follicule hémorragique	<	10 U. L.

2° *Mars* 1944 :

1er mars	*Premières règles*	
19 —	Pregnandiol (V)	1,4 mg. par 24 h.

3° *Avril* 1944 :

10 avril — Hormomes gonadotropes
Poids ovaires 100 % < 5 U. R. par 24 h.

4° *Septembre* 1944 :

1er sept.		*Règles*		
12	—	Œstrogènes	6 µg.	par 24 h.
13	—	Pregnandiol (V)	0, 7 mg.	—
15	—	Hormones gonadotropes :		
		Poids ovaires 100 %	< 5 U. R.	—
17	—	Androgènes	100 µg.	—
		Œstrogènes	< 5 µg.	—
23	—	Œstrogènes	6,6 µg.	—
24	—	Pregnandiol (V)	2,2 mg.	—

5° *Décembre* 1945 :

31 déc. *Règles.*

6° *Janvier* 1946 :

19 janv.		Pregnandiol (D)	0	par 24 h.
20	—			
20	—	Œstrogènes	12 µg.	—
22	—	Androgènes	100 µg.	—
17	—	Hormones gonadotropes :		
18	—			
		Ouverture du vagin	25 U. R.	—
		Cellules kératinisées	10 U. R.	—
		Augmentation 100 % utérus	25 U. R.	—
		Augmentation 100 % ovaires	2,5 U. R.	—
		Variation surface cm²	7,8	—

II. — ***Enfants normaux étudiés à titre comparatif.***

1° *Ch... Danielle, 4 ans* 1/2 :

Taille 1,06 m. Poids 16,900 kgr.
Androgènes Aucune augmentation de la surface de la crête du chapon.
Œstrogènes 3,8 µg. par 24 h.
Pregnandiol (D) 0 —
Hormones gonadotropes :

Ouverture du vagin	5	U. R. par 24 h.	
Cellules kératinisées	5	U. R.	—
Augmentation 100 % utérus	> 10	U. R.	—
Augmentation 100 % ovaires	1,1	U. R.	—
Variation surface cm²	2,7		

2° *H... Jean-Pierre, 4 ans et 5 mois* :

Androgènes Très légère variation de la crête du chapon.
Œstrogènes 4 µg. par 24 h.
Hormones gonadotropes : tous tests < 1 U. R.

3° *Ch. Claude, 14 ans, prépubère* (1 mois avant les 1re règles).

Androgènes	1.500 µg.	par 24 h.
Oestrogènes	16 µg.	—

Hormones gonadotropes :

Ouverture du vagin	10	U. R. par 24 h.
Cellules kératinisées	10	U. R. —
Augm. 100 % utérus	> 25	U. R. —
Augm. 100 % ovaires	4,2	U. R. —
Augm. 100 % ovaires	4,2	U. R. —
Variation surface cm²	40,4	

4° *Ch... Georges, 15 ans, prépubère* :

Androgènes	2.000 µg.	par 24 h.
Œstrogènes	4 µg.	—

Hormones gonadotropes :

Ouverture du vagin	⩾ 25	U. R.
Cellules kératinisées	⩾ 25	U. R.
Augm. 100 % utérus	> 25	U. R.
Augm. 100 % ovaires	15,8	U. R.
Variation surface cm²	73	

III. — ***Nous avons, pendant la même période, étudié l'élimination hormonale chez une enfant de 14 ans atteinte d'une tumeur de la surrénale.***

Le F... Jacqueline, , 14 ans. Tumeur surrénale.

Androgènes	2.700	µg. par 24 h.
Œstrogènes	26,6 µg.	par 24 h.
Pregnandiol (D) (?) (Réaction au Sb C15)	+ + + + +	

Hormones gonadotropes :

Ouverture du vagin	> 25	U. R. par 24 h.
Cellules kératinisées	> 25	U. R. —
Augm. 100 % utérus	> 25	U. R. —
Augm. 100 % ovaires	8,3	U. R. —
Variation surface cm²	35,8	

Dans ce cas particulier, il est probable que la réaction au Sb C15 n'est pas fonction de la quantité de pregnangiol mais correspond à un produit de métabolisme cortico-surrénal perturbé.

Les résultats les plus démonstratifs sont résumés dans le tableau suivant :

Nom et âge	Etat	Androgènes µg. par 24 h. Androstérone	Œstrogènes µg. par 24 h. Œstrone	Pregnandiol mg. par 24 h.	Gonadotropes	
					Variation poids ovaire	Variation surface
Ch... Dan. 4 ans 1/2	normale	0	3,8	0 (D)	1,1 U. R.	2,7 cm²
J... Dan. 3 ans 10 m.		0	4 à 12	0,7 (V)	< 10 U. R.	
3 ans 11 m.	1res règles			1,4 (V)		
4 ans					< 5 U. R.	
4 ans 5 m.	réglée	100	6	0,7 à 2,2 (V)	< 5 U. R.	
5 ans 8 m.		100	12	0 (D)	2,5 U. R.	7,8 cm²
Ch... Cl. 14 ans	prépubère	1.500	16		4,2 U. R.	40 cm²
Le F... J. 14 ans	tum. surr.	2.700	26,6	(?) +++++	8,3 U. R.	35,6 cm²

Notre enfant présente donc :

1° *Une précocité sexuelle* qui lui donne l'aspect d'une femme en miniature, avec des organes génitaux et des seins bien développés, une pilosité pubienne, un corps de conformation féminine. Par contre, les poils axillaires sont encore absents.

2° *Une accélération du développement :*

A 3 ans 10 mois, elle a la taille d'une fille de 7 ans 1/2 et le poids d'une fille de 9 ans. Son âge d'ossification correspond à 7. 8 ans ;

A 5 ans 1/2, son poids et sa taille sont ceux d'une fille de 11 ans, dont elle a, d'après la radiographie du poignet, le développement osseux ;

En dix-huit mois, de l'âge de 4 ans à 5 ans 1/2, sa taille a augmenté de 15 cm. (normale : 9 cm.) et son poids de 5 kgr. 500 (normal 2 kgr. 500).

Seul échappe à cette précocité le développement dentaire qui suit son cours normal.

Son développement intellectuel correspond également à son âge. On note seulement quelques modifications du caractère : coquetterie, goût pour le ménage, timidité excessive, qui rappellent ce que l'on observe lors d'une puberté normale.

3° *Le développement tant génital que général s'est fait harmo-*

virusement, sans aucune manifestation pathologique. Tous les examens sont normaux, tant dans le sang que dans le liquide céphalo-rachidien (les modifications du benjoin ne se sont pas maintenues à un deuxième examen), tant neurologique que gynécologique.

Il n'existe aucun signe de tumeur ovarienne, ni de tumeur cérébrale, aucune cause décelable. On ne constate même pas d'inégalité de volume des ovaires qui a conduit, nous le verrons, les auteurs américains à pratiquer laparotomie exploratrice et biopsie ovarienne, à la recherche d'une tumeur.

4° *Intérêts des dosages hormonaux.* — Nous n'apportons qu'une seule observation, mais suivie très en détail et à plusieurs stades de l'évolution ; l'ensemble des dosages ont été effectués par la même personne utilisant les techniques paraissant apporter le maximum de garanties. Le même soin a été apporté aux recherches sur les autres enfants étudiés d'un point de vue comparatif.

En accord avec d'autres auteurs ayant pratiqué des recherches de même ordre, comme on le verra plus loin, nous sommes amenés aux conclusions suivantes.

a) Les chiffres restés bien inférieurs à ceux ordinairement constatés dans les tumeurs endocriniennes (surrénales et ovaires) ont justifié la temporisation à l'égard d'une intervention éventuelle (laparotomie exploratrice, biopsie), abstention dont le bien-fondé fut confirmé par le développement de l'enfant en l'absence de tout élément pathologique déterminé.

b) L'excrétion hormonale est nettement augmentée par rapport aux enfants du même âge et suivant un développement normal. Elle reste cependant inférieure aux chiffres des enfants en pleine évolution pubertaire.

C'est ce que montre bien notre tableau comparatif.

Nous verrons plus loin, à la lumière des connaissances actuelles, quelle interprétation donner à ces résultats et nous déterminerons dans quel cadre nosologique il convient de classer notre observation de puberté précoce que nous n'avons pu rattacher à une cause précise.

CHAPITRE I

LA PUBERTÉ NORMALE

Période de transition qui marque le passage de l'enfance à l'adolescence, la puberté n'est pas seulement une transformation génitale, mais aussi de tout l'organisme, s'échelonnant sur plusieurs années.

Certes, comme le dit André Binet (7), l'âge de la puberté chez la femme est pratiquement celui de la première menstruation, qui traduit dans l'immense majorité des cas la première ponte ovulaire, et qui a l'avantage d'être un phénomène patent, ne prêtant à aucune équivoque.

Cependant, la puberté étant, non une date précise, mais une période, il y avait avantage à utiliser un mot spécial pour désigner la première menstruation ; les Anglais (comme les Allemands) la désignent par le mot « menarche ». D'autre part, la menstruation n'est pas liée à l'ovulation de façon absolue. Il y a des exceptions à la règle : certaines ovulations, dites ovulations silencieuses, ne sont pas suivies de menstruation ; il est au contraire des ovulations suspendues avec menstruations persistantes, dues à des modifications de la muqueuse utérine sous l'influence des sécrétions hormonales de l'ovaire au cours du cycle, qu'il y ait ou non rupture de follicule.

La puberté, considérée comme période de transition, dure environ trois ans.

Elle est caractérisée par trois éléments principaux, objectivant l'évolution génitale :

— la maturation des *caractères sexuels primaires* ;
— l'apparition des *caractères sexuels secondaires* ;
— l'apparition de la *menstruation*.

L'âge auquel survient la puberté est relativement fixe. En prenant pour témoin les premières règles, l'âge varie de 12 à

15 ans, avec un maximum de fréquence vers 13 ou 14 ans, du moins dans nos climats. Il n'est pas cependant exceptionnel qu'elle survienne à 11 ou même 10 ans.

Il faut tenir compte également, dans l'appréciation de l'âge normal de la puberté, de la *race* et du *climat*, bien que le rôle de ces facteurs ait été exagéré. Dans l'Inde, les filles se marient souvent vers 8 ans, mais, en fait, plusieurs années avant la puberté.

L'évolution pubertaire qui, comme nous l'avons dit, s'échelonne sur trois années, peut être divisée en *trois stades* :

1° Période de pré-puberté.

Les seins sont les premiers à se développer. Dès 11 ans 1/2, ils commencent à augmenter de volume. Puis les *premiers poils* apparaissent (on sait que « puber » veut dire « poil ») d'abord sur le bord libre des grandes lèvres, puis sur le pubis.

Les aisselles sont encore glabres. La formule résumant la pilosité à ce stade est : $P_1 A_0$.

Parallèlement, les *organes génitaux externes* se modifient : la vulve, de béante, devient fermée, par l'hypertrophie des grandes et des petites lèvres ; le clitoris grossit et devient érectile ; l'orientation même de la vulve change : au lieu de regarder en avant, elle s'oriente en bas et devient moins visible. L'utérus grossit, les ovaires, devenus intrapelviens à 10 ans, se développent également.

2° Eclosion de la puberté.

C'est au bout d'un an environ qu'après quelques prodromes (écoulement séreux, diarrhée, nervosité, bouffées de chaleur) apparaissent les *premières règles*, qui sont peu abondantes. Les périodes menstruelles sont d'emblée régulières, ou restent quelque temps à intervalles plus ou moins longs et irréguliers avant de prendre la périodicité définitive.

En même temps, les premiers poils axillaires ont fait leur apparition, en même temps que la pilosité pubienne se développait, se rapprochant du type féminin, qui, on le sait est à la limite supérieure horizontale ($P_3 A_1$).

3° Pendant la 3e étape, se parfait la maturation de l'appareil génital. Les règles sont régulières, le corps prend sa forme

féminine définitive, le système pileux prend son développement adulte (P_5 A_5) la transformation est achevée, l'appareil de la reproduction est prêt à fonctionner : c'est la *nubilité*.

La maturation génitale s'accompagne d'une transformation générale de l'organisme. Il s'agit d'une véritable révolution qui, de l'enfant, fera une femme adulte. Sans entrer dans les détails, nons insisterons surtout sur les modifications somatiques principales :

— le corps de la petite fille se rapproche de la configuration féminine : le bassin s'élargit, l'ensellure lombaire s'accuse, le pannicule adipeux augmente, surtout dans certaines régions : cuisses, abdomen.

— surtout la *croissance s'accélère*. L'enfant grandit en moyenne de 23 cm. entre 11 et 15 ans. Cette accélération de la croissance est surtout marquée dans la période prépubertaire, et se ralentit avec l'éclosion de la puberté. L'augmentation de la taille se fait surtout par un allongement des membres inférieurs : après la puberté, pendant les dernières années de la croissance, celle-ci porte à peu près uniquement sur le tronc.

Les modifications psychiques sont également bien connues. En même temps que la tendance au rationalisme et le développement de l'imagination, on observe des changements du caractère : timidité, qui contraste avec la pétulance de l'âge précédent ; tendance à la coquetterie, goût pour la toilette, souvent déja présent chez la petite fille, s'accusent. En bref, apparaissent ou se développent les caractères de la féminité.

Après ce bref tableau de la puberté normale, nous envisagerons plus en détail son *mécanisme physiologique* qui éclairera certains aspects de notre sujet.

Physiologie de la puberté.

Sa base est essentiellement endocrinienne. C'est par le jeu des diverses hormones ovariennes et hypophysaires que s'accomplit l'ensemble des transformations dont le corps de la petite fille est le théâtre.

Deux problèmes se posent à ce sujet :

Quel est le rôle de ces diverses hormones dans les phénomènes pubertaires ?

Pourquoi la puberté se déclanche-t-elle à un âge sensiblement constant ?

On sait que l'ovaire secrète normalement deux hormones : *folliculine* et *progestérone* et que l'on a également établi la sécrétion par le lobe antérieur de l'hypophyse de deux facteurs gonadotropes :

— la *gonado-stimuline A*, de maturation folliculaire,
— la *gonado-stimuline B*, de lutéinisation.

Les *œstrogènes* sont responsables de l'apparition des caractères pubertaires. Injectés à des animaux impubères ovariectomisés, ils provoquent l'œstrus de façon constante.

C'est donc à l'augmentation de la folliculine circulante qu'il faut attribuer la maturation des caractères sexuels primaires et l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Ce développement doit être lié d'une part aux taux de l'hormone et d'autre part à la possibilité de réponse de certains tissus. A des taux très importants tels que ceux dus aux folliculomes de l'ovaire, ces tissus sont capables d'une réponse précoce (9 mois dans le cas de Lull, dans d'autres observations, 14 mois et 22 mois).

L'imprégnation massive de l'organisme par les œstrogènes peut donc susciter dès l'âge le plus précoce les phénomènes de l'apparence pubertaire. Mais, normalement, c'est en quantités peu à peu croissantes, qu'au cours du développement, l'hormone est mise en circulation.

Les dosages pratiqués dans les urines des sujets normaux montrent une augmentation progressive de l'excrétion des œstrogènes avec l'âge.

Nathanson et Aub (1943) (72) qui ont pratiqué des titrages hormonaux chez 104 sujets normaux, garçons et filles, montrent que chez ces dernières, on observe les résultats suivants :

— Les œstrogènes augmentent (parallèlement aux androgènes), de 6 à 10 ans. Les auteurs donnent les chiffres suivants : 6 ans : 9 unités internationales par jour, 8 ans : 20 U.I.

— Puis les œstrogènes montrent une nette augmentation (plus rapide que celle des androgènes). A 11 ans, ils atteignent 76 U. I. Un an 1/2 avant l'apparition des premières règles, un

cycle d'excrétion d'œstrogènes à dose croissante s'installe chez la fille, pour atteindre progressivement les chiffres moyens de la femme normale (qui sont selon le Dr Cheymol de 200 à 500 U. I. une semaine avant les règles).

Il semble donc, qu'il se produise un certain équilibre entre ces deux facteurs : taux des œstrogènes et réponse des tissus.

Mais les œstrogènes à eux seuls ne peuvent déterminer qu'une puberté incomplète. Comme le montre encore l'exemple des tumeurs ovariennes, ils peuvent provoquer, non seulement une transformation physique, mais une véritable menstruation. Celle-ci n'est cependant pas celle d'une puberté authentique, car elle *ne s'accompagne pas d'ovulation* qui réclame pour se produire l'intervention des hormones hypophysaires.

Le rôle de l'*antéhypophyse* et de ses *gonado-stimulines* est bien prouvé, depuis les travaux fondamentaux d'Ascheim et Zondeck, de Smith et Engle, par de nombreux faits expérimentaux :

— l'hypophysectomie antérieure prévient l'apparition de la puberté ;

— l'implantation d'hypophyse ou l'injection d'extraits hypophysaires provoquent l'activité ovarienne et la puberté chez des animaux impubères, ce dernier fait permettant le dosage des hormones gonadotropes.

Cette puberté est cette fois une *puberté authentique* et complète, puisqu'elle s'accompagne non seulement du développement des voies génitales, mais aussi de *maturation folliculaire* et d'*ovulation*.

La première hormone gonadotrope à entrer en jeu semble être le facteur A, qui provoque la maturation folliculaire, et par suite, l'augmentation de la sécrétion folliculinique de l'ovaire. Le facteur B, lui, n'entrerait en jeu qu'au moment de l'établissement du premier cycle.

Il semblerait logique de supposer que l'hypophyse ne secrétant les hormones gonadotropes qu'à partir d'un âge déterminé, le déclanchement de la puberté soit en rapport direct avec l'apparition de ces hormones dans la circulation.

En fait, elles sont secrétées beaucoup plus tôt. En effet, si l'on implante à un animal impubère un fragment d'hypophyse d'enfant ou d'un autre animal impubère, on provoque puberté prématurée et ovulation.

L'hypophyse contient donc déjà l'hormone avant la puberté.

Est-ce donc que l'ovaire est incapable avant un certain âge de répondre à l'action du facteur A ? Certes, il existe un âge minimum où les implants ou les extraits hypophysaires provoquent la puberté prématurée chez l'animal. L'enfant ne pourrait donc très précocement réagir à sa propre gonado-stimuline (Rivoire) (92). Mais cela ne suffit pas à expliquer le déclanchement pubertaire à un âge relativement fixe.

En réalité, il semble que dans l'enfance la sécrétion d'hormone gonadotrope soit faible et qu'elle augmente nettement dans la période prépubertaire. Catchpole et Greulich, en 1940 (21) ont dosé l'excrétion urinaire d'hormone gonadotrope chez des enfants normales avant la puberté. Ils ont observé que les doses étaient très variables d'un jour à l'autre et d'un sujet à l'autre. Avant tout phénomène pubertaire, ils notent qu'il n'y a pratiquement pas d'hormone dans les urines (moins de 2 unités-souris par jour en moyenne avec des clochers de temps à autre, entre 3 et 7 unités-souris par jour).

Vient ensuite une phase intermédiaire où les doses sont comprises entre 3 et 10 U. S.

Puis, à mesure qu'on s'approche de la puberté, les doses d'hormone et la fréquence avec laquelle on la retrouve en quantité notable dans les urines, augmentent progressivement jusqu'à dépasser 20 U. S. par jour à l'approche de la puberté. Les auteurs pensent ainsi avoir démontré l'activité gonadotrope de l'hypophyse par l'excrétion d'une hormone active, au moins un an avant la puberté, laquelle coïncide avec des quantités progressivement croissantes d'hormone dans les urines.

En partant des données précédentes, on pourrait schématiser ainsi le jeu hormonal chez l'enfant jusqu'à l'éclosion de la puberté :

1° Avant la puberté, production de faibles quantités de gonado-stimuline A par l'hypophyse et d'œstrogènes par les follicules primordiaux de la couche ovigène de l'ovaire ;

2° Dans la période prépubertaire, le facteur A, augmentant dans la circulation, stimule la croissance des follicules. La folliculine augmente et provoque l'apparition des caractères sexuels secondaires ;

3° Lorsque la folliculine atteint 150 à 200 U. I. par jour (lorsque la maturation du follicule lui donne un diamètre de 5 mm.), quantité que l'on retrouve dans les urines, elle provoque une prolifération de l'endomètre.

L'hypophyse sécréterait alors la gonado-stimuline B ; d'autres facteurs intervenant(diastases), surviennent rupture du follicule et ovulation. Dans la cicatrice folliculaire apparaît le corps jaune, qui sécrète la progestérone, visant à favoriser la nidation de l'œuf. Celui-ci n'étant pas fécondé, l'utérus se sépare des couches néoformées de sa muqueuse et ce sont les premières règles.

On pourrait résumer l'ordre des phénomènes dans le tableau suivant :

Gonadostimuline A } maturation sexuelle
Folliculine } transformation de l'endomètre.
Gonadostimuline B (?). Intervention diastasique.
Rupture folliculaire : Règles.

Certains auteurs s'en tiennent à une *explication purement endocrinienne* du déclenchement de la puberté.

C'est ainsi que Rivoire, explique l'inactivité de la gonado-stimuline infantile en se basant sur le fait expérimental que chez l'animal franchement infantile, dont les follicules primordiaux de l'ovaire n'ont pas atteint une dimension suffisante, les gonado-stimulines, quelle que soit la dose, ne déterminent qu'une modeste prolifération du tissu interstitiel de l'ovaire, sans la moindre ébauche de maturation folliculaire. Si la fillette, ne réagit pas à sa propre hormone gonadotrope au-dessous d'un certain âge, ce serait parce que ses ovaires sont insuffisamment évolués. Il ajoute que l'hypophyse des enfants ne contient que de la gonado-stimuline A et pas du tout de facteur B qui n'apparaît qu'au moment du premier cycle sexuel. Se fondant enfin sur le fait que la folliculine excite la sécrétion de l'hormone lutéinisante hypophysaire, cet auteur termine ainsi son étude du mécanisme pubertaire :

« Il est donc probable que la gonado-stimuline B, et par-
« tant la menstruation, n'apparaît que lorsque le développe-
« ment progressif des follicules de de Graaf a permis le passage
« dans le sang d'un taux de folliculine suffisant pour déclan-

« cher les modifications fonctionnelles de l'hypophyse abou-
« tissant à la sécrétion de l'hormone lutéinisante. Il est donc
« inutile de faire intervenir l'action d'un centre sexuel méso-
« céphalique pour expliquer ce phénomène purement endo-
« crinien. »

Nous verrons en effet, à propos des pubertés précoces, d'origine cérébrale, les discussions portant que l'existence de *centres sexuels* diencéphaliques, plus précisément hypothalamiques, dont on pourrait également invoquer l'intervention dans le déclanchement pubertaire (levée d'un mécanisme inhibiteur exercée jusque-là sur l'anté-hypophyse).

Enfin, d'autres, avec Novak (77) cherchent une explication plus satisfaisante d'un mécanisme aussi complexe et inéluctable, que vient obscurcir encore le pourquoi de l'hyper activité pendant la période prépubertaire de l'hormone somatotrope jusque-là modérément active et de son ralentissement après l'éclosion pubertaire.

Novak, frappé par le jeu conjugué de deux facteurs, la sécrétion ovarienne et la réponse sélective de certains tissus et organes, à l'âge inexorable et critique de 13 à 14 ans avec de faibles variations de part et d'autre de cette moyenne ne se satisfait pas de l'explication purement endocrinienne qui lui paraît « superficielle et fausse ».

« Ce n'est pas, écrit Novak, parce que la force de motivation
« immédiate, dans la physiologie de la reproduction, vient du
« système endocrinien, c'est-à-dire avant tout des ovaires et de
« l'hypophyse, qu'il joue forcément un grand rôle dans certains
« aspects plus fondamentaux de la différenciation sexuelle. »

« Comment expliquer, ajoute-t-il ; l'effet sélectif de ces hor-
« mones sur certains tissus et organes, souvent fort éloignés
« les uns des autres, tels que les organes génitaux, la poitrine,
« la région axillaire et le larynx, sinon par un plan sexuel sous-
« jacent et préétabli, inné dans le mécanisme humain et ayant
« sa source dans les chromosomes eux-mêmes ? »

Et il conclut en donnant pour seule explication possible l'hypothèse que « le facteur sous-jacent de la transformation
« pubérale caractéristique à un certain âge émane de certains
« gênes, bien que nous ne sachions absolument rien quant au
« mécanisme en cause. La puberté peut être avancée ou retar-

« dée par telle endocrinopathie comme par tel facteur anormal « du gène ».

Cette explication, pour satisfaisante qu'elle soit, reste purement hypothétique. Elle présenterait néanmoins l'avantage de fournir une origine plausible aux cas de puberté précoce qui restent sans cause décelable.

CHAPITRE II

LE SYNDROME DE PUBERTÉ PRÉCOCE CHEZ LA FILLETTE

Définition

La puberté précoce est l'apparition de tout ou partie des phénomènes pubertaires avant l'âge habituel.

Pour tenir compte largement des variations normales, on convient généralement de ne considérer comme pubertés précoces que les cas où les phénomènes pubertaires sont survenus avant l'âge de *9 ans*.

Dans cette appréciation de l'âge-limite doivent également entrer en ligne de compte, comme nous l'avons dit, les conditions raciales et climatiques.

La puberté précoce est connue depuis longtemps et de nombreuses observations ont été relatées au cours du siècle dernier, mais elles réunissent des faits très disparates et, en général, insuffisamment étudiés, en particulier au point de vue anatomo-pathologique.

A la lumière des connaissances récentes, il est possible d'opérer une classification étiologique, d'autant plus nécessaire que les causes sont fort diverses, et qu'elles déterminent l'aspect même du tableau clinique, variable selon les cas.

Fréquence

La puberté précoce est *plus fréquente chez la fille que chez le garçon*. C'est ce qui découle des statistiques globales des cas publiés.

En 1922, Reuben et Manning (90) notaient déjà un rapport de 3,5 à 1 en faveur du sexe féminin. Plus récemment, en 1938, la statistique de Bing, Globus et Simon (8) comprenant tous les

cas publiés antérieurement dans la littérature relève 414 filles pour 130 garçons, les filles représentant donc 75 % des cas en moyenne.

Symptomatologie.

Elle est variable, nous l'avons dit, selon la cause, qui détermine un tableau plus ou moins pur et plus ou moins complet.

Ce tableau comprend schématiquement :

1° Des signes de *précocité sexuelle*, dont les éléments sont soit au complet, soit dissociés, l'accent se portant alors sur tel ou tel caractère, comme nous le verrons :

— Maturation des caractères sexuels primaires ;

— Apparition des caractères sexuels secondaires ;

— Menstruation ;

2° La précocité du *développement somatique*, qui est inconstante.

En règle générale, cependant, on constate :

— une taille et un poids exagérés pour l'âge de l'enfant ;

— un développement *osseux* nettement accéléré, en avance sur l'ossification normale à l'âge du sujet. La croissance osseuse atteint donc plus tôt ses limites que chez les enfants normaux, de sorte que, la taille définitive est relativement petite.

— le développement *dentaire*, par contre, est en rapport avec l'âge du sujet ;

3° Il en est de même, en règle, pour *le développement intellectuel* bien qu'on note, dans un certain nombre de cas, certains troubles de comportement et du psychisme.

4° *Des signes somatiques associés*, divers selon la cause, et que nous verrons en cours de route avec l'analyse des différentes étiologies. Citons parmi eux :

— l'hypertrichose généralisée,

— l'obésité,

— les modifications de la voix,

— la fragilité osseuse et la pigmentation cutanée ;

— enfin les symptômes relatifs à une tumeur causale,

— tumeur abdominale, surrénale ou ovarienne,
— tumeur cérébrale.

Étiologie.

Il est classique de diviser les causes de la puberté précoce chez la petite fille en causes pinéales, surrénales et ovariennes. C'est à l'*ovaire* que l'on pense d'abord chez la fillette, de même que l'on pense à l'épiphyse chez le garçon. C'est à ce dernier qu'est généralement réservé le terme de « macrogénitosomie précoce », Pelizzi (86), en décrivant son syndrome, l'ayant considéré comme essentiellement propre au sexe masculin.

« Il est curieux de remarquer, dit Novak, qu'en dépit du rôle « dominant de l'hypophyse dans le mécanisme endocrinien de « la puberté, il n'existe, dans la littérature aucun cas de tumeur « pituitaire associée à une puberté précoce ».

L'hypophyse, en effet, n'est jamais directement en cause. Il faut ajouter, à cette classification classique, quelques corrections et quelques précisions.

Neurath (73) (cité par Uddenberg) classe les pubertés précoces en :

1° Puberté précoce *cérébrale* ;

2° Pseudo-puberté précoce d'origine *endocrinienne*, avec trois subdivisions :

— hypergénitales,
— surrénales,
— pinéales.

Signalons en passant que Neurath mentionne un cas de Kepler, en 1905, associé à un crétinisme, chez qui les signes de puberté précoce rétrocèdent avec l'administration d'une préparation thyroïdienne ;

3° Puberté précoce *véritable*, *primaire* ou *constitutionnelle*.

Uddenberg (104) classe les causes en :

a) Causes périphériques : ovariennes, surrénales ;
b) Causes centrales : cérébrales, pituitaires.

La puberté précoce pure, primaire et constitutionnelle n'est pour lui qu'un diagnostic d'attente, qu'il ne faut admettre qu'après avoir éliminé toutes les hypothèses : tumeur surrénale

bénigne, affections cérébrales résultant de troubles vasculaires, de processus inflammatoires ou de lésions traumatiques et survenant dans les zones qu'il appelle « neurologiquement silencieuses », comme le cerveau moyen ou l'hypophyse, voire des facteurs d'ordre plus général, tel qu'un défaut d'équilibre constitutionnel de l'appareil hormonal où des causes minimes peuvent faire pencher la balance, enfin même le facteur héréditaire.

Novak, après avoir examiné rapidement les causes surrénales, pinéales, ovariennes et cérébrales, insiste sur le « type constitutionnel » qu'il considère comme le plus fréquent.

Il existe donc essentiellement des pubertés précoces liées :

— à des altérations endocriniennes (surrénales et ovariennes car, nous le verrons, personne n'attache plus foi à la sécrétion interne de l'épiphyse) ;

— à des lésions cérébrales, ayant pour substratum commun l'atteinte de l'hypothalamus, quel que soit le mécanisme en cause ;

— des pubertés précoces dans lesquelles aucune étiologie n'est retrouvée, et répondant au type « constitutionnel » ou essentiel.

Aussi, envisagerons-nous successivement :

— le syndrome surrénal,
— le syndrome ovarien,
— le syndrome cérébral,
— la puberté précoce essentielle.

Après une description clinique du syndrome et l'étude du mécanisme pathogénique en cause, nous relaterons, à propos de chaque groupe étiologique, un certain nombre d'observations, pour la plupart récentes et comportant une étude biologique et anatomo-pathologique complète.

Dans la thèse de Mlle Feydit (38) en 1935, l'on peut trouver, outre la belle observation de puberté précoce essentielle du Dr Milhit et de Mlle Papaionnou (69), de nombreuses observations intéressantes, mais en majorité anciennes, telles que les cas réunis par Gautier (47) en 1884. Nos observations bénéficiant des progrès techniques et scientifiques les plus récents, complètent l'ensemble recueilli par Mlle Feydit.

Nous terminerons chaque chapitre étiologique par la discussion de notre propre cas, en comparaison avec les éléments de syndrome décrit.

Précisons enfin la *fréquence selon l'étiologie* :

Bing, Globus et Simon donnent les chiffres suivants. Sur 414 filles présentant une puberté précoce :

1° 76 cas vérifiés comprenant : 33 tumeurs surrénales, 42 tumeurs ovariennes ; une tumeur cérébrale ;

2° 338 cas non vérifiés dont 28 présentaient une histoire d'ordre neurologique plus ou moins nette.

Nous donnons cette statistique à titre d'indication, car d'autres cas ont été publiés depuis et nous préciserons le nombre de cas décrits à propos de chaque cause.

* * *

Avant d'en terminer avec ces généralités, notons l'intérêt du syndrome de puberté précoce essentielle, qui paraît propre au sexe féminin, puisque, jusqu'ici, les cas décrits chez le garçon relèvent tous d'une cause organique, le plus souvent cérébrale.

CHAPITRE III

LA PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE SURRÉNALE

Il ne s'agit, pas en réalité, d'une véritable puberté précoce, car il manque plusieurs des éléments essentiels du syndrome, en particulier, la menstruation.

Le développement d'une tumeur ou d'une hyperplasie cortico-surrénale chez la petite fille donne lieu à un tableau bien spécial, qui donne à cette forme une place à part ; ce tableau comprend :

— une accélération de la croissance,
— des troubles du système pileux, hypertrichose,
— des modifications inconstantes du tissu adipeux,
— une augmentation de volume des organes génitaux externes prédominant au clitoris,
— une transformation générale dans le sens masculin : augmentation de la force musculaire, modifications de la voix et du caractère.

Les syndromes génito-surrénaux.

Le tableau que nous venons de schématiser entre dans le cadre des syndromes *d'hyperfonctionnement du cortex surrénal* (tumeurs ou hyperplasies de la glande, groupées sous le nom d' « hypernéphromes ») qu'Apert (3), en 1920, a individualisé sous le nom d' « hirsutisme ou syndrome cortico-surrénal ». Il en a divisé les formes cliniques selon une description devenue classique, en 5 catégories suivant la date où l'hyperfonctionnement glandulaire fait son apparition.

1° Survenu pendant la *période embryonnaire*, l'hypernéphrome provoquera un *pseudo-hermaphrodisme gynandroïde* : l'aspect

extérieur est du type masculin : hypoplasie mammaire, clitoris péniforme avec hypospadias, tandis que les organes génitaux internes sont du type féminin. Cet hermaphrodisme entraîne généralement à la naissance une erreur sur le sexe de l'enfant.

Les deux cas les plus récents de la littérature française sont celui de Sorrel et Mme Sorrel-Déjerine (99) en 1935 et la toute récente observation de Boularan, Cahuzac, Salvador et Genesseau (11) en 1945 ; ce dernier cas était dû à deux tumeurs cortico-surrénales ectopiques incluses dans les ligaments larges.

L'exemple de leur observation montre qu'il n'est pas toujours possible de rendre au sujet son sexe véritable, le sexe féminin, et que l'on doit parfois se contenter d'une intervention palliative confirmant le sexe apparent et légal.

Outre l'aspect gynandroïde des organes génitaux externes, on observe dans ces cas la croissance accélérée, l'apparition précoce de la pilosité génitale, à systématisation masculine, ainsi que de la pilosité axillaire et faciale et la mue précoce de la voix qui sont caractéristiques de l'hyperfonctionnement surrénal : il y a *macrogénitosomie* et *gynandrie*. Beaucoup plus rare est la coexistance d'organes génitaux externes féminins, et de testicules.

Cette malformation est compatible avec une bonne sante et une longue survie ;

2° *A la période fœtale*, le tableau est assez voisin — clitoris volumineux, ovaires et utérus atrophiés, hypertrichose —, mais moins marqué et il n'y a généralement pas, dans ce cas, d'hésitation sur le sexe. Il fait transition avec le tableau suivant ;

3° L'hyperfonctionnement surrénal survenant *dans l'enfance, avant la puberté* détermine le tableau que nous avons esquissé en commençant, et que nous étudierons attentivement plus loin ;

4° Chez la *femme adulte*, on observe des degrés variés de *virilisme* : aménorrhée, hypertrophie clitoridienne, atrophie mammaire, modifications de la voix et du caractère et une *hypertrichose* du type hétérosexuel, qui a fait donner au syndrome le nom d'hirsutisme ;

5° *Après la ménopause* enfin, les symptômes sont plus discrets,

l'adiposité domine, il existe quelques métrorragies, l'hypertrichose est peu marquée et inconstante.

Après Apert, Gallais (44) en 1912, décrit à son tour le syndrome génito-surrénal qu'il dissocie en :

— pseudo-hermaphrodisme,
— virilisme survenant avant ou après la puberté.

La classification d'Apert est actuellement admise par tous les auteurs, en particulier, par W. A. Reilly (89).

Comme nous l'avons vu, les syndromes génito-surrénaux sont dus à une tumeur ou une hyperplasie du cortex surrénal : il s'agit dans certains cas d'une tumeur surrénale ectopique, aberrante, développée à partir d'éléments cortico-surrénaux accolés aux glandes génitales, voisines aux stades primitifs du développement, et ayant partagé leur migration.

Les cas qui ressortissent à notre étude sont essentiellement ceux de la 3e catégorie d'Apert, dans laquelle la maladie apparaît dans l'enfance, avant la puberté. Les premiers cas cités sont très anciens.

La première observation est de William Cooke, en 1756, il s'agissait d'une grosse fille de 7 ans, présentant des poils sur le visage et les organes génitaux.

Après lui viennent Bevern et Romkild, en 1802, puis Tilesius, en 1803, qui découvre une tumeur surrénale, de la taille d'un œuf d'oie.

Description clinique.

Comme l'écrit Novak « il s'agit d'une *macrogénitosomie* avec « *hypertrichose* généralisée où la *menstruation est inhabituelle*, « les changements prématurés surtout *hétérosexuels* (hirsutisme, « hypertrophie clitoridienne, développement musculaire) et où « l'obésité n'est prononcée que dans une minorité de cas ».

Il n'y a donc pas vraiment puberté, mais plutôt « une pertur- « bation de la croissance avec certains traits particuliers » (Uddenberg) (104). Reilly insiste également sur ce point. Dans une analyse détaillée de tous les cas vérifiés publiés avant lui, au nombre de 40, et d'un cas personnel que nous relatons plus loin (Obs. III), il donne une description complète et précise du syndrome, qu'il appelle *pseudo-précocité sexuelle* par opposition

aux « véritables précocités sexuelles » des tumeurs de l'ovaire.

Les symptômes apparaissent en général entre 3 et 5 ans, parfois pendant la première année. Le cas le plus précoce est celui de Dobbertin, en 1900, cité par Reilly : l'enfant présentait une pilosité pubienne et un hirsutisme généralisé depuis la naissance. Elle fut opérée à 14 mois et mourut après l'intervention.

L'hypertrophie clitoridienne est un signe capital, qui, pour Reilly a une valeur quasi pathognomonique, Il existe dans la plupart des cas décrits. Le clitoris est un véritable petit pénis faisant saillie hors de la vulve. Parfois on trouve même un prépuce et rarement (Reilly ne cite que 2 cas) un hypospadias.

Par contre, *la menstruation* est très rare. Elle peut exister cependant. Le cas le plus intéressant, cité par Reilly et par Uddenberg est celui de Walters, Wilder et Kepler (107) en 1934. Il s'agissait d'une fille de 9 ans présentant depuis l'âge de 4 ou 5 ans une hypertrichose pubienne et corporelle et régulièrement réglée depuis l'âge de 8 ans. Les seins étaient augmentés de volume, la voix grave. L'aspect était féminin, mais vulgaire et grossier, le cou épais et court, enfoncé dans les épaules. Il s'agissait d'un carcinome encapsulé de la surrénale gauche. Après l'ablation chirurgicale de la tumeur, les symptômes s'amendèrent, l'enfant reprit un visage doux et naturel de petite fille et un corps plus élancé ; la menstruation disparut.

On relève encore dans la statistique de Reilly 3 autres cas : dans celui de Riche (91) (1907) les hémorragies vaginales étaient apparues à 4 ans, en même temps qu'une hypertrophie vulvaire, vaginale et mammaire. Ici était en cause une tumeur cortico-surrénale (adénome de la zone fasciculée) aberrante et rattachée à l'ovaire.

Le cas de Gaudier (46) en 1908 est à peu près calqué sur le précédent.

Enfin, la malade de Lesne (1930) (63) présentait une hypertrichose génitale et généralisée depuis l'âge de 7 ans. Elle fut menstruée à 9 ans. On ne découvrit pas de tumeur et le seul argument, un peu faible, pour une lésion du cortex, fut la disparition de l'hypertrichose sous l'influence de la radiothérapie surrénale.

De même, *le développement mammaire précoce* est également rare (4 cas dans Reilly). La rareté de ces deux manifestations pubérales essentielles, qui enlève au tableau de puberté précoce

son caractère d'authenticité, est en harmonie avec la *tendance virilisante* caractéristique du syndrome cortico-surrénal.

Cette tendance se manifeste encore dans les caractères de l'*hypertrichose* : la pilosité pubienne, constante, se rapproche du type masculin. Dans la moitié des cas, il y a des poils sur le visage (lèvre supérieure et joues). Orth (81) cité par Reilly, parle d'une petite fille de 4 ans 1/2 que l'on devait raser depuis 6 mois.

C'est également dans un cas sur deux que l'hirsutisme est généralisé à tout le corps. L'hypertrichose prédomine aux bras, à la face postéro-externe des avant-bras, aux cuisses, aux jambes et au dos.

La pilosité axillaire est plus rare.

Le virilisme apparaît également dans les modifications de la *voix* qui prend une tonalité plus grave (dans quelques cas, le larynx et les cordes vocales examinés se sont montrés du type masculin) ; dans celles du *comportement*, qui devient celui d'un garçon : violent, querelleur, voire grossier ; Ogle (80) parle d'une enfant qui usait d'un langage « de poissonnière » (*in* Reilly).

Dans certains cas, le *développement musculaire*, qui s'accentue en harmonie avec le tableau de virilisation, a pour résultat une force remarquable, d'où la dénomination classique de l'« hercule-enfant ».

Le faciès prend parfois un aspect vieilli. D'autres fois, comme dans le cas de Walters (107), il prend un aspect grossier, « presque négroïde ». qui va de pair avec la silhouette trapue du corps.

Cependant, *l'obésité* n'est en aucune façon, contrairement aux données classiques, une caractéristique essentielle du syndrome. Mais, dans la moitié des cas, le poids est fortement augmenté. Quand cette obésité existe, sa répartition est particulière, « à la manière des buffles », dit Reilly, c'est-à-dire respectant les membres inférieurs, et prédominant au cou, à la poitrine, à la paroi abdominale.

La taille est exagérée, l'âge d'ossification est avancé. La malade de Collett (25), dont nous relatons plus loin l'observation, avait à 1 an 1/2 un âge d'ossification de 3 ans. Celle de Reilly, à 2 ans, un âge d'ossification de 4 ans (Obs. III).

La tension artérielle est augmentée une fois sur 5. La malade

de Van Der Bogert (105), cité par Reilly, avait une tension de 16-11. Elle mourut 36 heures après l'intervention.

Les examens de laboratoire courants, les radiographies de la selle turcique ne donnent aucun renseignement particulier.

Formes cliniques.

Nous les avons déjà signalées en passant. On peut en décrire :

1° *Selon les symptômes* : A côté de la *forme commune* de précocité pseudo-sexuelle de Reilly, à tendance *virilisante*, nous connaissons déjà la forme rare, où la *tendance féminisante* se manifeste par menstruation et développement mammaire (Uddenberg insiste à ce sujet sur le cas de Walters).

On peut également citer :

— des formes avec hypertrichose généralisée,

— des formes avec obésité, etc...

2° *Selon la date d'apparition* du syndrome, et en particulier, les *formes précoces*. Citons, en particulier, les formes où la symptomatologie existe dès la naissance, et qui sont à rapprocher du pseudo-hermaphrodisme du type fœtal d'Apert.

3° *Selon les caractères de la tumeur* :

Son siège : tumeurs développées à partir de surrénales aberrantes, généralement incluses dans le ligament large et accolées à l'ovaire : ce sont des *formes ectopiques* (Gaudier, Riche, Boularan).

Formes bilatérales (cas de Young (109) que cite Reilly : pseudo-hermaphrodisme dû à une hyperplasie surrénale bilatérale).

Ses dimensions : les tumeurs volumineuses peuvent donner des signes de compression abdominale. Elles sont particulièrement accessibles à la palpation.

Les tumeurs de petit volume font par contre difficilement leur preuve.

Son type histologique :

Formes bénignes : adénomes ou hyperplasies.

Formes malignes : la transformation maligne est surtout le fait de tumeurs d'un certain volume.

A cette catégorie appartiennent les formes avec métastases : poumon, foie, sternum.

4° *Selon l'évolution* : fatale (tumeur métastasée ou accidents mortels de collapsus post-opératoire) ou favorable.

Diagnostic.

Il est *facile* car, dans la forme à tendance virilisante de beaucoup la plus commune, le tableau est bien caractéristique. Ainsi que le dit Reilly, aucune lésion ne peut le simuler chez la petite fille.

Seul, le syndrome de Cushing, attribué à un adénome basophile de l'hypophyse, comporte une symptomatologie voisine du virilisme corticosurrénal chez la femme adulte : aménorrhée, hypertension, obésité, hypotrophie mammaire, auxquelles s'ajoutent les vergetures pourprées.

Mais ce syndrome n'a jamais été observé chez la fillette avant la puberté. Encore son origine hypophysaire n'est-elle pas toujours complètement établie, et il est probable que la surrénale n'est pas sans jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie de Cushing.

Il n'est donc pas difficile d'évoquer l'origine surrénale devant le type clinique communément rencontré. Certes, l'observation de Walters prouve que l'hypertrophie mammaire et la menstruation précoces ne doivent pas faire éliminer la possibilité d'une tumeur surrénale.

Ce n'est que dans ce cas que le diagnostic pourrait se poser avec les *tumeurs hyperfolliculiniques de l'ovaire*. Mais, outre la rareté de cette éventualité symptomatique, il est d'autres éléments distinctifs, et plus encore que l'hypertrichose, ou que les modifications de la corpulence, c'est l'*hypertrophie clitoridienne*, maître-symptôme constant et caractéristique, qui constituera la pierre de touche la meilleure.

Plus difficile sera le diagnostic avec les tumeurs ovariennes des *tumeurs surrénales ectopiques*, développées au contact de l'ovaire et s'accompagnant de menstruation et de développement mammaire, car le siège même de la tumeur découverte à l'examen physique, facilitera la confusion.

L'examen de la pièce et son étude histologique pourront être nécessaires pour rapporter le syndrome à sa véritable cause.

Notons que les *dosages hormonaux* dans les urines peuvent être de quelque secours. Il est habituel de rencontrer de fortes

excrétions d'hormones sexuelles dans les cas de tumeurs surrénales bénignes. Mais dans cette excrétion, les *androgènes* l'emportent de loin sur les œstrogènes (alors que ceux-ci sont seuls augmentés dans les tumeurs ovariennes). Dans les tumeurs malignes, les quantités sont énormes et selon certains auteurs, à prédominance d'œstrogènes.

Diagnostic de la tumeur :

Le tableau clinique est donc par lui-même suffisamment évocateur pour que l'on cherche à mettre en évidence la tumeur surrénale responsable. Mais cette recherche offre généralement de sérieuses difficultés.

La tumeur est souvent difficile à sentir à la *palpation*, car la surrénale est haute et rétro-péritonéale. On ne peut la palper que lorsqu'elle atteint une taille déjà importante (« une grosse pomme » selon Reilly). De fait, ce n'est guère que dans la moitié des cas résumés par Reilly que l'on signale une tumeur palpable, et la plupart d'entre eux font partie du groupe des décès post-opératoires.

Il va sans dire que les tumeurs aberrantes pelviennes sont à l'examen, au contraire, d'un accès beaucoup plus facile.

Il est donc important de s'attacher à découvrir la tumeur par d'autres moyens d'investigation, non seulement pour confirmer le diagnostic, mais pour déterminer le siège de la tumeur et, par suite, *le côté* de l'intervention.

Plus intéressante que l'examen clinique, est la *Radiographie*, non pas tant le simple cliché qui montre parfois une ombre supra-rénale, que *l'opacification des voies urinaires* par voie rétrograde ou intraveineuse.

Elle montre, selon Reilly, un aplatissement du pôle supérieur du rein, et surtout une rotation en bas et en dehors du calice supérieur qui est aplati (Obs. III).

Cet auteur fait, de plus, mention d'une technique récemment remise en honneur, et consistant à insuffler de l'air dans le fascia périrénal. On y injecte, au moyen d'une longue aiguille, 250 à 450 cc. d'air. Le contour du pôle supérieur des reins est ainsi souligné et l'hypertrophie surrénale décelée plus précocement qu'au moyen de la pyélographie. Ce fait est intéressant, car, lorsque celle-ci donne des résultats positifs, la tumeur peut-être passée déjà à la malignité, voire métastasée. La mé-

thode eut peut-être donné des résultats dans le cas de Walters où la pyélographie était normale.

Anatomie Pathologique.

La tumeur atteint le côté gauche dans 65% des cas. Sa taille est variable, allant de 3 à 20 cm. de diamètre, et donnant lieu aux comparaisons les plus variées : « pomme, œuf d'oie, petite noix de coco, rein, tête d'enfant, tête d'homme ».

Le poids varie de 10 gr. (Collet) à 2 kgr. (Vanderbergh).

Structure : Il s'agit d'une tumeur *encapsulée*, entourée d'une épaisse capsule fibreuse rattachée à un pédicule, fait qui facilite grandement la tâche chirurgicale. De plus, la longue encapsulation de la tumeur est un élément de bon pronostic post-opératoire.

A la coupe, elle est jaune brunâtre, solide ou partiellement kystique (hémorragies).

Malignité : Elle est variable selon le type de la tumeur. Il peut s'agir, en effet, d'hyperplasies simples, d'adénomes ou de tumeurs malignes. Quelle en est la fréquence respective ? Il semble qu'en tenant compte des examens histologiques et des cas métastasés, les tumeurs subissent la transformation maligne dans une bonne moitié des cas.

La malignité n'est cliniquement décelable avant l'intervention que par la recherche des *métastases*, qui atteignent surtout : foie, poumons et sternum.

En l'absence de métastases, grâce à l'encapsulation, la dégénérescence maligne permet encore des guérisons post-opératoires (cas de Walters et de Reilly).

Le type histologique est celui d'un adénome ou d'une hyperplasie ayant leur origine dans la zone fasciculée, à grandes cellules polygonales, du cortex surrénal.

La dégénérescence maligne se reconnaît aux signes habituels de malignité.

Pronostic.

Il dépend donc essentiellement du *Traitement*, c'est-à-dire de l'intervention qui prévient la transformation maligne et les métastases. Elle a donc avantage à être précoce.

Elle consiste en une surrénalectomie par voie postérieure rétro-péritonéale ; Reilly cite cependant le cas de Young qui en 1936, dans un cas de pseudo-hermaphrodisme, a pratiqué une résection partielle bilatérale pour une hyperplasie atteignant les deux surrénales. L'intervention fut suivie d'une évolution favorable.

Comme dans toute intervention sur la surrénale, des accidents sont à craindre, à type de collapsus, cause fréquente de mort post-opératoire. Il y a donc intérêt à faire, les jours suivants, des injections d'hormone corticale.

Résultats de l'intervention (Reilly) :

Le premier cas opéré avec succès est celui de Collett 1924, (Obs. 1). Dans l'ensemble, sur 40 cas, 20 ont été opérés, dont 10 avec succès. Cette proportion de *mortalité de 50 %* tenant compte de cas déjà anciens, est certainement améliorée par l'état actuel de la technique chirurgicale.

Au point de vue clinique, *les symptômes s'amendent* généralement après l'ablation de la tumeur. Les organes génitaux, et en particulier le clitoris, diminuent de volume. Le corps reprend un aspect normal. L'hypertrichose disparaît sur le corps, mais persiste d'ordinaire au niveau du pubis. L'obésité, si elle existait, disparaît. La voix s'adoucit, sa tonalité s'élève et le comportement se modifie dans le sens féminin. Ces modifications sont nettes dès les six premiers mois qui suivent l'intervention, mais il faut au moins une année pour que soit notable le ralentissement de la croissance.

Pathogénie.

Le problème qu'elle pose est d'expliquer l'intervention d'un *facteur virilisant* provenant des tumeurs cortico-surrénales.

Callier (20) dans sa thèse, propose l'explication de Krabbe (60) en 1923, qui pensait pouvoir attribuer les phénomènes de virilisation à la *persistance de cellules mâles* dans le cortex surrénal, en raison de la proximité des ébauches embryonnaires provenant toutes deux de l'épithélium du cœlome. Et, pensait-il, l'ovaire passant par un stade où sa partie périphérique est du type féminin et sa partie centrale du type masculin, cette zone médullaire de l'ovaire, portion testiculaire, en relation

avec le cortex surrénal, serait incluse en lui pendant son développement. La persistance anormale de ces cellules et leur prolifération entraînerait la sécrétion de testostérone et les phénomènes constatés.

Cette hypothèse, pour ingénieuse qu'elle fut, était purement théorique. Et des recherches plus récentes semblent montrer que point n'est besoin d'invoquer l'intervention de cellules mâles détournées de leur destinée normale et que l'on peut, dans la pathogénie des troubles constatés, faire intervenir un *facteur proprement cortico-surrénal, d'ordre hormonal.*

Données Hormonales :

Un fait est de toute manière, certain, c'est que le syndrome génito-surrénal n'est en aucune façon lié à une hypersécrétion de l'hormone cortico-surrénale indispensable à la vie, la cortine (desoxycorticostérone). Les tumeurs n'en contiennent pas de quantités inhabituelles et c'est en vain que l'on a tenté, par des injections massives de cette substance, de reproduire le syndrome.

Il doit donc exister, dit Reilly, soit une *autre hormone* non encore identifiée avec certitude, soit une sécrétion perturbée, plus *dysfonction* qu'hyperfonction cortico-surrénale.

C'est dans ce sens qu'ont porté les recherches récentes dont les résultats jettent une lumière nouvelle sur la physiopathologie du cortex surrénal.

Ces recherches sont délicates, car, au point de vue physiologique, l'action des extraits corticaux sur les glandes génitales est difficile à mettre en évidence et surtout à interpréter, du fait de la multiplicité des substances à action sexuelle contradictoire ou synergique contenues dans ces extraits (Rivoire).

On a en effet, mis en évidence dans le cortex surrénal, de nombreuses substances hormonales d'activité diverse. Outre la desoxycorticostérone, on y a trouvé des substances à action œstrogène, androgène et progestative.

D'autre part, dans les urines de femmes atteintes de tumeur cortico-surrénale, on a pu extraire de grosses quantités d'androgènes dont la transdéhydroandrostérone et l'adrénostérone, celle-ci moins abondante.

Une *parenté très étroite*, biologique, physiologique et chimique unit ces substances aux *hormones sexuelles*. Les unes et les

autres sont des stérols de formule chimique et de propriétés physiques peu différentes. La desoxycorticostérone elle-même est très voisine de la progestérone et aurait même pour certains une action lutéinisante sur l'endomètre.

En ce qui concerne plus précisément le problème qui nous occupe, en 1937, Broster et Vines (16) ont démontré, dans le syndrome surrénal de la femme adulte, la présence, dans les urines, non seulement d'un principe androgène, mais d'un nouveau composé, d'origine surrénale, et *spécifique de virilisme*. La nouvelle substance virilisante cortico-surrénale possédait des propriétés chimiques et physiques bien caractérisées : fusion à 243°-244°, formule $C_{21}\ H_{36}\ O_{10}$.

En quantité notable dans les urines de ces malades, elle était réduite à l'état de traces après l'intervention et absente dans les urines des femmes et des hommes normaux.

En 1938, Pottenger et Simonsen (88) ont isolé du cortex surrénal un *facteur stimulant masculin et inhibiteur féminin* (sexual stimulating, S. S.) provoquant, chez les rates, une atrophie des voies génitales et un retard de développement folliculaire.

Ce facteur spécial serait sécrété, selon certains travaux par une portion spéciale du cortex. Il y aurait deux portions dans le cortex surrénal : l'une permanente, nécessaire à la vie, l'autre transitoire ou *zone X*, normalement temporaire et disparaissant dès les premières années de la vie, mais persistant parfois jusqu'à l'âge adulte à l'état de cellules dispersées dans la zone juxta-médullaire. Elle s'hypertrophie après castration.

Ce tissu androgène serait anatomiquement et fonctionnellement distinct du reste du cortex et serait responsable des troubles de la sphère génitale associés à une tumeur cortico-surrénale. La zone X serait en effet à l'origine du facteur SS et on aurait même rapporté des observations de syndrome génito-surrénal par tumeur de cette zone.

Broster et Vines signalent de même, que les cellules corticales des femmes atteintes de virilisme sont différentes histologiquement des cellules du cortex normal et ont en particulier des propriétés de coloration qui ne sont physiologiques que pendant une courte période de la vie fœtale.

Ainsi, ces données concordent à attribuer au syndrome cortico-surrénal une *origine hormonale*. Il en est certainement ainsi

chez la petite fille, bien que, peu de recherches aient été faites dans ce sens au cours des observations relatées. Reilly n'a retrouvé aucun dosage d'androgènes signalé. Il a lui-même tenté en vain de provoquer expérimentalement la maturité précoce avec un extrait de la tumeur de sa malade.

En définitive, comme nous le disions plus haut, il est vraisemblable que le facteur hormonal en cause soit la conséquence :

— ou bien d'un hyperfonctionnement avec hypersécrétion d'une hormone particulière : le facteur S. S.,

— soit d'un dysfonctionnement avec déviation du métabolisme des stérols corticaux, en raison de leur parenté avec les hormones sexuelles, dans le sens de composés à activité sexuelle mâle, semblables à l'hormone isolée par Broster et Vines. Fait intéressant, il s'agirait d'une véritable dysfonction endocrinienne, par altération du métabolisme hormonal normal aboutissant à la sécrétion par la glande d'hormones pathologiques.

Disons un mot pour terminer des *relations interglandulaires*. Les tumeurs cortico-surrénales exercent une action antagoniste sur les ovaires, mais existe-t-il une stimulation hypophysaire qui expliquerait la croissance accélérée ? Reilly signale, dans l'analyse des observations, 3 cas d'altération hypophysaire : un adénome, un kyste colloïde, une hypoplasie kystique ; faits d'interprétation difficile.

On sait de plus que le syndrome de Cushing serait probablement dû à une hyperplasie surrénale provoquée par une corticostimuline hypophysaire. Mais on n'en connaît aucun cas chez la petite fille.

Observation I

(Collett A., *Am. J. of Dis of Child.*, 1924), in thèse Callier [20].

Enfant née le 18 mars 1919, admise à l'hôpital le 8 septembre 1920. Née de famille très saine. C'est la plus jeune de cinq enfants, tous normaux et en bonne santé. Elle pesait 5 kgr. à la naissance, a été nourrie au sein et a eu une croissance régulière.

En février 1920, elle fait la coqueluche. C'est à partir de cette époque que le système pileux s'accroît et que la voix se modifie

sur le mode grave. Le pannicule adipeux augmente sensiblement. Il n'y a pas de menstruation.

Examen :

Enfant de 18 mois, mesurant 80 cm. et pesant 15 kgr., tour de tête 49 cm.

La face est très grasse. Le regard a une expression triste, la voix est celle d'un jeune homme à la puberté. Le cou est gros et fort. La peau, de pigmentation normale, est couverte d'un système pileux abondant, sur le mont de Vénus, les épaules, le dos, la partie antérieure du tronc.

Les grandes lèvres sont bien développées. A la place du clitoris, on trouve un organe péniforme, long de 1 cm. 5, couvert par devant d'un prépuce qui se continue dans la petite lèvre. La traction en arrière de ce prépuce fait apparaître un gland bien formé, sans orifice urétral. On sent les corps caverneux de l'urètre qui présentent un certain degré d'érectilité. L'hymen est normal. Le vagin a 5 à 6 cm. de profondeur. L'utérus paraît normal. Il n'y a pas de prostate. Il n'y a pas d'anomalie du thymus ou de la thyroïde.

La selle turcique est normale.

Cœur et organes splanchniques normaux.

Squelette normal, ossification un peu avancée.

La palpation de l'abdomen révèle une tumeur qui semble en rapport avec le rein gauche, et à laquelle on attribue le syndrome de virilisme constaté : on pense en effet à une tumeur surrénale.

Les dangers de l'intervention chez un enfant si jeune ont commandé une expectative d'une année, pendant laquelle on administre de l'extrait de thymus.

Le 20 mai 1921, l'intervention chirurgicale est pratiquée. L'incision du flanc gauche découvre une tumeur irrégulière au niveau de la surrénale gauche.

Cette tumeur, d'un poids de 10 gr., s'est révélée d'une grande complexité histologique.

L'examen histologique montre une hypernéphrome typique dérivant de la cortico-surrénale avec des nécroses dégénératives qui font remonter la lésion à plusieurs années.

Evolution ultérieure :

L'enfant est revue quatorze mois plus tard, très améliorée. Les poils ont disparu, sauf au pubis. Le clitoris et les grandes lèvres ont notablement diminué. La peau est redevenue souple et la voix s'est quelque peu adoucie. L'enfant, intelligente, parle bien et est quelquefois déprimée.

Un an après ce dernier examen, l'amélioration s'est maintenue. Il persiste encore quelques poils vulvaires, la voix est restée grave.

Observation II

(Zondek H., *Les affections des glandes endocrines et leur traitement*, p. 527) [110].

Fillette de 3 ans, de parents bien portants. Une tante paternelle atteinte de mélancolie s'est suicidée. La malade est née par forceps. Poids de naissance : 3 kgr. 250. Au début, elle se développa normalement, apprit à marcher à l'âge d'un an et à parler à 1 an 1/2. Pas de maladie, excepté la coqueluche. Les parents ont remarqué qu'elle prit des habitudes de propreté à un âge très précoce.

Au début de la deuxième année, on vit se développer les poils pubiens. Ils se développèrent graduellement jusqu'à présenter l'apparence d'une femme adulte. Il ne s'est pas développé de poils axillaires jusqu'à présent. Depuis un an, le poil a également poussé sur les bras et les jambes.

La menstruation n'a pas commencé, les seins ne se sont pas développés, la voix a toujours été profonde et rauque.

Depuis l'âge de 2 ans, on a remarqué que la malade joue la nuit avec ses organes génitaux et les frotte.

Etat actuel :

Taille 85 cm. Structure vigoureuse ; tronc et membres couverts de poils assez abondants. L'aspect des organes génitaux externes ressemble à celui d'une fillette de 15 ans, les mains sont plutôt larges et pattues, la voix profonde et rauque.

Cœur et poumons : rien. Radiographiquement, le rein droit semble élargi ou aplati,, peut-être par une tumeur surrénale qui le pousse vers le bas.

Mouvements des yeux gênés, pas de nystagmus.

Fond d'œil : normal. Réflexe cornéen normal.

Autres réflexes et sensibilité normaux.

Clitoris hypertrophié, péniforme, vulve bien développée. Le larynx est remarquablement volumineux, relativement trois fois le volume normal pour l'âge de la malade. La glotte et l'épiglotte sont presque aussi grands que chez un adulte.

Les os carpiens présentent eux aussi un développement en nombre et en volume bien supérieur à l'état normal à cet âge. Selle turcique normale.

Sang :

Hémoglobine	87 %
Hématies	5.200.000
Leucocytes	11.500
Polynucléaires	60
Lymphocytes	31
Mononucléaires	9

Glycémie ..... 0 gr. 80
Calcium ..... 112 mgr.

Urines : Ni albumine, ni sucre, rien dans le sédiment.

Fonction rénale insuffisante, dans l'épreuve de la soif, la malade ne peut concentrer son urine à une densité supérieure à 1.018.

Mentalement l'enfant est vive et confiante. Son état intellectuel correspond à son âge.

Le phénomène notable dans ce cas était l'élargissement de l'ombre du rein droit à la radiographie. Associé aux autres signes, il suggère l'idée d'une tumeur surrénale. Les caractères remarquables étaient la combinaison de l'hypergénitalisme, le développement précoce des caractères sexuels secondaires et le développement excessif du larynx et des os carpiens.

Observation III

(W. A. Reilly, H. Lisser and F. Hinman, *Endocrinology*, janv. 1939) [89].

J. B..., petite fille américaine, a montré une croissance remarquablement rapide entre son 14e et son 22e mois. Elle a toujours eu une apparence de garçon : très forte, voix, émotions, mentalité garçonnières.

A l'âge de 15 mois, un médecin découvrit une adhérence membraneuse complète entre les lèvres vulvaires, l'urine ne s'écoulant que par un petit orifice à la partie postérieure. Mais rien d'anormal encore à ce moment à l'égard du clitoris ou d'une pilosité pubienne.

L'ablation de la membrane diminua la masturbation. Sept mois plus tard, vers l'âge de 22 mois, on remarquait, non seulement les progrès rapides de la taille, de la force et de la parole, mais une hypertrophie clitoridienne et l'apparition d'une pilosité pubienne développées respectivement depuis quatre et deux mois. Mais ni hirsutisme généralisé, ni asthénie, ni pigmentation, ni obésité, ni menstruation.

Pas de troubles endocriniens analogues dans la famille. La mère avait un goitre banal depuis l'âge de 10 ans et avait été menstruée précocement, à 11 ans. La malade était la seule enfant. Naissance, développement avaient été normaux ; elle n'avait jamais été malade et jusque-là était semblable à tout autre enfant.

La petite fille avait les traits, la carrure, le maintien et la voix d'un garçon, impression accentuée par la courte chevelure blonde. Sa taille, 92 cm., était celle d'un enfant de 3 ans, bien qu'elle n'ait pas encore 2 ans. Ses mensurations segmentaires étaient proportionnées à sa taille.

On remarquait de nombreux poils pubiens, et l'hypertrophie du

clitoris était évidente : il dépassait à l'extérieur des lèvres de deux bons centimètres et ressemblait au pénis d'un garçon de même âge.

Aucun hirsutisme, aucune pigmentation en d'autres régions cutanées. On notait cependant une éruption maculaire rose, sur le corps et les membres, éruption passagère et provoquée par les cris (cutis marmorata). L'enfant était irritable. Elle avait, très précocement, toutes ses dents de première dentition.

A l'examen de l'abdomen, on trouva une rate légèrement hypertrophiée et, à côté d'elle, une masse dure, mobile et lisse dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen. Certains pensèrent au rein, mais l'examen était difficile en raison de la défense de l'enfant.

A l'examen génital, le gros clitoris était encapuchonné par les petites lèvres hypertrophiées. Les orifices de l'urètre et de l'hymen avaient leur place normale. Au toucher rectal, rien d'anormal, on sentait un utérus normal.

Tension artérielle élevée : entre 10/4 et 11 1/2-6 1/2. Examens de sang, d'urine, Bordet-Wassermann, cuti-réaction négatifs.

L'âge de développement osseux était un peu au-dessous de 4 ans, en avance de 2 ans. A la main droite, amincissement de la corticale et réduction du nombre des travées osseuses. Selle turcique normale.

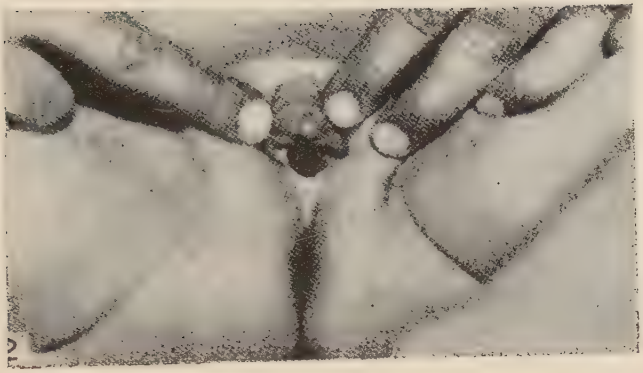
Pyélographie. — Du côté droit, rein et pédicule rénal normaux. A gauche, le rein était abaissé et une masse d'environ 15 cm. de diamètre semblait reposer sur lui. Son pôle supérieur était déprimé, et le pédicule presque à angle droit avec sa position normale, avec un léger effacement des calices du pôle supérieur. Uretères normaux.

On suspecta une tumeur située au-dessus du pôle supérieur du rein gauche, probablement surrénale.

Le cathétérisme urétéral fut suivi d'une ascension thermique à 38°5. Le lendemain, hématurie et plusieurs crises convulsives. Quatre jours après, l'hémoglobine tombait à 54 % et les hématies à 3.200.000. L'abdomen était distendu et on sentait dans le flanc gauche une grosse masse de consistance molle (sans doute hémorragie intra-tumorale). A la radio, pas de diffusion du produit opaque en dehors du rein. On fit trois transfusions, au total 400 cc., dans les trois jours suivants.

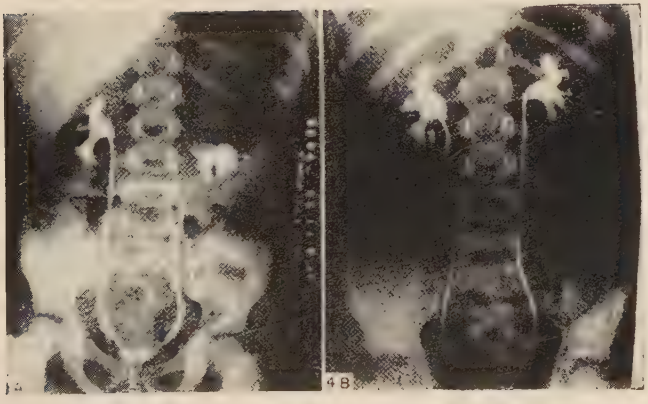
L'hémorragie ne parut pas se reproduire et la masse rétrocéda lentement jusqu'à la grosseur d'une orange. Température et pouls tombèrent peu à peu à la normale en deux semaines.

Pendant ce temps, le clitoris, les petites lèvres et la pilosité pubienne avaient notablement augmenté. Trois semaines après la cystoscopie, la petite malade avait des examens de sang normaux et l'examen physique, pas plus que la radiologie, ne révélait de métastases osseuses ou hépatiques.



Obs. III

Clitoris peniforme



Pyélographie

avant après

l'intervention

Intervention :

Ablation, par voie lombaire extrapéritonéale, d'une grosse tumeur surrénale. Elle adhérait sur 4 cm. au diaphragme et au pôle supérieur du rein, sur toute sa surface inférieure. Une petite portion, restée adhérente au diaphragme après ablation de la masse principale, fut extirpée. Lavage à l'alcool à 75 %, fermeture sur drain. La petite malade fut ramenée dans son lit en bon état.

La tumeur avait 12 cm. de diamètre, était légèrement irrégulière et nodulaire. Sa surface extérieure était foncée, d'un noir brunâtre.

La coupe était composée de deux parties.

La portion périphérique entourait toute la tumeur sur une épaisseur de 0,5 à 3 cm., faite de tissu gris et hémorragique, très fibreuse par endroits.

La portion centrale, ovoïde, était faite d'un tissu jaune orange, mou, souple et homogène. En un endroit, une portion de tissu jaune brillant était, juste sous la capsule, séparée de la tumeur et ressemblait à une parcelle de cortex surrénal.

A l'examen histologique, des zones de nécrose où aucun élément cellulaire n'était nettement reconnaissable, composaient presque toute la tumeur, avec de nombreuses hémorragies périvasculaires.

Vers les bords, en certains endroits, nombreuses cellules inflammatoires et organisation précoce des débris cellulaires. Au bord d'une de ces portions, on notait des nappes de cellules polyédriques, à protoplasme vésiculeux et à petit noyau contenant un fin réseau de chromatine, noyaux de taille et de coloration très variable. Peu de mitoses. Diagnostic anatomo-pathologique : carcinome cortico-surrénal avec nécrose de coagulation.

Recherches hormonales : négatives, aussi bien dans les urines pour l'œstrine et le prolan, que dans le tissu tumoral pour l'hormone cortico-surrénale.

Suites opératoires :

Une semaine après l'intervention apparut une induration au niveau de la plaie opératoire qui, deux semaines et demie plus tard, donna issue à 45 cc. de pus.

En même temps, un furoncle de la fesse dut être incisé. Deux hémocultures négatives.

Un mois après l'intervention, infection des voies respiratoires supérieures avec adénite cervicale et deux semaines plus tard l'enfant rentrait chez elle en bon état de santé.

Trois mois après l'opération on institua la radiothérapie abdominale et pulmonaire, à titre prophylactique. Après des séances quotidiennes pendant deux semaines et demie, la petite malade présenta nausée et vomissements, avec une leucopénie à 2.550 et 77 % de polynucléaires. Le tout s'améliora rapidement.

La mère avait remarqué des manières moins garçonnières. La pilosité pubienne était en voie de disparition et le clitoris un peu

plus petit. Par contraste avec la précocité notée auparavant, elle n'avait grandi que de 1 cm.

Sept mois après l'intervention, la tendance vers un aspect et un comportement de fille s'affirmait. L'enfant avait grandi de 4 cm., sa santé était excellente, les poils pubiens avaient entièrement disparu et le clitoris diminué. Pas de métastases décelables, foie et rate non palpables, pas de leucopénie.

Le développement osseux correspondait à l'âge de 5 ans (âge réel: 30 mois).

L'enfant fut hospitalisée pour bilan de son état deux ans après l'opération. Dans l'intervalle, elle s'était fort bien portée.

Taille : 1 m. 12. Croissance d'environ 20 cm. en deux ans, donc encore plus rapide que normalement. Mais la mère avait remarqué que la croissance s'était ralentie dans la dernière année.

Visage et aspect étaient ceux d'une fillette, plus qu'au premier examen. La pilosité pubienne avait entièrement disparu. Le clitoris était encore nettement plus gros que normalement. Mais il avait indiscutablement diminué car s'il faisait, en érection, saillie hors de la vulve, il restait dissimulé en position de repos. Tension artérielle normale : 8-5 1/2. Pas de métastases. Pyélographie rétrograde : les deux reins sont normaux. Radiographie pulmonaire : pas de métastases visibles. Examens de sang et des urines normaux.

Les radios de la hanche et du poignet donnèrent un âge d'ossification de 5 ans, la tendance à la précocité avait donc diminué. Neuf dents de lait étaient tombées, sans signes précurseurs de deuxième dentition.

Etat général excellent. Enfant alerte, bavarde, joueuse, intelligence et comportement normaux pour une fille de 4 ans et un mois.

En résumé, deux ans après l'ablation d'une tumeur carcinomateuse cortico-surrénale, il y avait une amélioration évidente au point de vue endocrinien, comme en témoignait la disparition de la pilosité pubienne, la diminution de la taille du clitoris et le ralentissement de la croissance. Etant donné son excellent état de santé, l'absence de métastases décelables et la position normale du rein gauche, on peut espérer que la tumeur maligne a été extirpée assez tôt pour sauver la vie de l'enfant.

Conclusion.

Notre observation fait-elle partie de ce 1er groupe étiologique? Il est facile de se rendre compte qu'elle diffère en tous points de la forme commune de précocité surrénale, dont elle n'a aucun des caractères. Elle s'écarte également de la forme féminisante, qui n'a jamais cette pureté symptomatique. Les exa-

mens hormonaux l'en distinguent encore nettement, et si on gardait un doute, il serait tranché par l'évolution déjà longue, sans que l'on puisse découvrir trace d'une tumeur surrénale.

Ce diagnostic peut donc être sans peine éliminé.

CHAPITRE IV

LA PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE OVARIENNE

Le fait intéressant est ici que la lésion responsable est une *tumeur de l'ovaire à fonction endocrine*, l'hormone sécrétée par la tumeur elle-même étant la cause provocatrice de la précocité sexuelle. Il s'agit donc, non plus d'une apparence de précocité sexuelle, comme dans les faits que nous venons d'étudier, mais d'une *véritable puberté précoce*, bien qu'*incomplète* puisqu'elle ne s'accompagne pas d'ovulation.

La puberté précoce secondaire à des tumeurs de l'ovaire est connue depuis longtemps. Gautier en 1884 (47) rapportait déjà 4 exemples de tumeurs de l'ovaire (étiquetés kyste ou sarcome) ayant provoqué une puberté précoce ; les observations sont reproduites dans la thèse de Mlle Feydit (38).

Mais les véritables connaissances sur ce sujet datant de l'époque où fut découverte l'existence des *tumeurs de la granulosa de l'ovaire*, tumeur à fonction œstrogène, les cellules tumorales secrétant de la folliculine en quantité importante.

Avant d'en aborder l'étude, rappelons brièvement les éléments essentiels de l'ovaire normal. *Les follicules de Graaf*, dont la maturation progressive aboutit à l'ovulation, sont de petites cavités, entourées d'un épithélium constitué de cellules cylindriques ou cubiques et formant la *couche granuleuse*. La cavité folliculaire contient la « liquor folliculi », riche en folliculine, qui est sécrétée par les cellules de la granuleuse. Les follicules sont entourés d'un tissu conjonctif qui subit, au contact de la couche externe du follicule, une différenciation d'un type particulier, pour constituer la *thèque*. Celle-ci posséderait également une fonction endocrine œstrogène.

Etiologie.

D'après ce que nous savons du mécanisme de la puberté, il est logique de penser que, dans le cas qui nous occupe, la puberté avancée est due à un syndrome d'*hyperfolliculinisme*.

Or, quelles sont les tumeurs ovariennes capables de le réaliser ? On a relaté, autrefois, des cas attribués à des tumeurs de types divers ; carcinomes, sarcomes, tératomes, cystadénomes, mais à mesure que se précisaient les connaissances sur les tumeurs ovariennes, et que l'on avait à faire à des cas mieux étudiés, ceux-ci devaient être classés, pour la plupart, dans la catégorie « tumeur de la granulosa ».

On sait d'ailleurs, depuis Robert Meyer (68), que le sarcome de l'ovaire est infiniment rare, et la plupart des cas classés autrefois dans les sarcomes recevraient aujourd'hui une étiquette différente.

Classification des tumeurs de l'ovaire :

Cornil et Schachter (26), étudiant en 1941, les tumeurs de la granulosa chez la petite fille, essaient de reclasser les tumeurs de l'ovaire de façon rationnelle.

Ils distinguent les tumeurs sans symptomatologie endocrinienne et les tumeurs, moins nombreuses, qui, par leur *potentiel de production hormonale*, provoquent des perturbations somatiques et fonctionnelles.

Cette dernière catégorie comprend :

1° *Les dysembryomes*, développés à partir de l'épithélium germinatif indifférencié. Ils peuvent être cause d'hermaphrodisme. C'est dans ce groupe qu'il faut ranger certains *chorioépithéliomes* dus à la dégénérescence maligne d'un tératome, et producteurs de grandes quantités de prolan. Nous en verrons un cas au cours de notre étude.

2° *Les arrhénoblastomes*, qui provoquent, chez la femme adulte, un syndrome de virilisation assez voisin de celui relevant d'une tumeur cortico-surrénale (hirsutisme, voix grave, hypertrophie clitoridienne, adiposité) ;

3° *Les folliculomes* ou *tumeurs de la granulosa* (granulosa-cell tumors des auteurs anglo-saxons) dont l'origine folliculaire

paraît probable, et se manifestant en clinique par un syndrome de précocité somatique, accompagné de métrorragies ; tumeurs essentiellement *féminisantes*, dont l'expression biologique est *l'hyperfolliculinisme*. Or, nous le verrons, leur polymorphisme histologique est tel qu'il n'y a rien d'étonnant à ce qu'on ait autrefois confondu ces tumeurs épithéliales avec des sarcomes.

Il faut distinguer ces tumeurs de la granulosa :

— des tumeurs de Brenner d'apparence peu différente, mais sans fonction endocrine,

— des tumeurs thécales, qui possèdent cette fonction (on sait que la thèque est considérée comme un véritable élément endocrinien caractéristique), mais qui n'ont jamais été observées avant la puberté. Signalons d'ailleurs que, selon Cornil et Schchater et d'autres auteurs, ce serait une erreur de parler de tumeurs pures de la granuleuse ou de la thèque.

C'est sur cette 3e catégorie de tumeurs endocrines de l'ovaire que nous devrons centrer notre étude.

Historique.

S'il faut remonter à Von Kahlden (1895) pour trouver la relation d'un « adénome du follicule de de Graaf avec passage au carcinome » comportant le mélange d'images cylindromateuses et de formations folliculoïdes, si Von Verdt en 1914 fut le premier à créer le terme de « granulosa zell tumor », c'est en fait des travaux fondamentaux de R. Meyer, s'étageant de 1913 à 1931, qué date vraiment l'intérêt et l'intensification des recherches sur les tumeurs de la granulosa.

C'est ainsi qu'en 1934 furent mises en évidence la folliculinémie et la folliculinurie provoquées par ces tumeurs, et qu'en 1937 le point était fait par la thèse de Varangot (106), qui, en France, fait autorité.

Fréquence :

La proportion des folliculomes par rapport aux autres tumeurs de l'ovaire est variable selon les auteurs. Elle est de 1,5 % pour Varangot, et représenterait 10 % des tumeurs malignes de l'organe (Lull) (65).

La proportion de cas chez la fillette avant la puberté est faible.

En 1935, Bland et Goldstein (9) comptent, sur 245 cas publiés de tumeurs de la granulosa, 8 cas avant 11 ans, c'est-à-dire 3 %. Varangot trouve 12 cas chez la fillette sur un total de 252 (5 %).

Le chiffre total de tumeurs ovariennes ayant provoqué la puberté précoce est notablement plus élevé.

Reuben et Manning (90) en citaient 23 en 1923, Bing, Globus et Simon (8) 42 en 1938. Mais ces chiffres groupent des cas anciens, antérieurs à la connaissance des tumeurs de la granulosa ou à l'époque où l'attention fut attirée sur ces tumeurs. On peut donc penser que beaucoup de ces cas seraient aujourd'hui classés parmi les folliculomes. Cette assertion est vraisemblable, si l'on remarque, avec Uddenberg que les cas publiés depuis 1922 entrent pratiquement tous dans la statistique de Lull en 1941 (65). Cet auteur, dans une étude de la puberté précoce par tumeur de l'ovaire chez la fillette, compte *17 cas* de tumeurs de la granulosa avant 11 ans, en comprenant le sien, qui est le plus précoce connu (9 mois) et que l'on trouvera relaté plus loin (Obs. IV).

Avant lui, en 1940, Gross (52) (qui relève 11 cas avant 10 ans) présentait un cas à l'âge de 13 mois.

Enfin, la statistique de Cornil et Schachter, en octobre 1941 (26), qui groupe les cas antérieurs à l'âge de 13 ans, compte *21 tumeurs de la granulosa* avec puberté précoce, auxquelles il faut ajouter l'observation de Le Lorier et Auclair (62) en 1943.

Les folliculomes n'épuisent cependant pas tous les cas récents de puberté précoce par tumeur ovarienne.

Il faut, pour être complet, ajouter l'observation de Siegmund (96) en 1932 (rapportée par Mlle Feydit, tératome avec dégénérescence maligne) et les 2 observations de Mengert (67) (1939) et de Lull (Obs. V) où l'on ne trouva à l'origine du syndrome qu'un *kyste folliculaire* ; nous ignorons tout de la manière dont ces kystes se développent ; toujours est-il qu'Adair et Watts (1) cités par Uddenberg) ont découvert dans le liquide kystique un pourcentage élevé de folliculine.

Quant aux *folliculomes* eux-mêmes, ce sont, dit Varangot « des tumeurs dont le prototype cellulaire présente des éléments « analogues aux cellules de la granulosa et qui déterminent des « modifications somatiques consécutives à une hyperproduction « d'homones féminines ».

Etude clinique.

C'est à cette activité endocrinienne que le tableau clinique doit l'essentiel de son aspect, car tardifs sont les signes fonctionnels (douleurs et gêne) secondaires à la tumeur elle-même.

Celle-ci est découverte d'examen systématique et l'on peut dire avec Lull, qu'en pratique, un syndrome de puberté précoce qui s'accompagne d'un gros ovaire est certainement une tumeur de la granulosa ; encore qu'il faille ajouter quelques réserves à cette formule et qu'un ovaire augmenté ne soit pas toujours certitude de tumeur ; on trouvera, au chapitre VI, la relation de laparotomies, faites à la recherche d'une tumeur ovarienne sur la constatation d'une inégalité de volume entre les ovaires, l'examen des biopsies pratiquées ne montran cependant que des altérations fonctionnelles de la glande.

Le syndrome de puberté précoce est ici très pur et s'oppose en tous points au tableau que nous avons décrit au chapitre précédent. La fillette réalise une véritable puberté avant l'heure, avec ses éléments : menstruation, apparition des caractères sexuels secondaires et maturation des caractères sexuels primaires. Elle prend, comme on l'a dit, l'aspect d'une « femme en miniature ».

Les symptômes apparaissent généralement chez une enfant entre 3 et 10 ans, née à terme (rarement avant terme : Cornil et Schachter en citent deux cas, ceux de Parks (85) et de Gross, chez qui l'allaitement, la dentition et le développement moteur ont été en tous points normaux ; et c'est en pleine santé apparente que les premiers symptômes font leur apparition.

1° *La menstruation* n'est pas toujours le premier phénomène en date, mais c'est le plus souvent celui qui attire l'attention maternelle, d'autant plus qu'elle survient chez une enfant dont le développement avait été jusque-là en tous points satisfaisant.

On voit apparaître des pertes sanguines vaginales en tous points comparables aux hémorragies menstruelles, durant 3 ou 4 jours, indolores, et se répétant de façon régulière tous les 28 jours en moyenne.

Cette menstruation n'est pas secondaire à l'apparition d'une

ovulation, comme celle de la puberté normale, point important sur lequel insiste Novak, et qui fait de cette forme de puberté précoce une puberté imcomplète. Il n'y a ici ni maturation folliculaire, ni ovulation, et la menstruation est due uniquement à la surabondance de folliculine, provenant de la tumeur. Il reste cependant des cas où, malgré l'excrétion de quantités importantes d'œstrogènes, il n'y a aucune menstruation (Uddenberg).

2° Le développement des *caractères sexuels secondaires* précède souvent la menstruation, mais, progressif, il attire moins l'attention.

C'est *l'hypertrophie mammaire* qui est généralement le premier symptôme en date. Elle est, avant l'apparition de l'hémorragie menstruelle, souvent mise sur le compte de l'embonpoint, mais elle prend bientôt un caractère de développement bien net, avec une aréole plus ou moins pigmentée. La palpation permet d'y reconnaître sans nul doute, des éléments glandulaires caractéristiques. Ce développement s'explique facilement si l'on se souvient que l'hypertrophie mammaire est, cliniquement, le test le plus sensible de l'hyperfolliculinisme, comme le démontrent certaines observations de vulvo-vaginite traitées par des produits à action œstrogène, ainsi que le font remarquer Cornil et Schachter.

L'augmentation de volume des seins est rapportée par tous les auteurs, sauf cependant dans les observations de Cornil et Schachter (Obs. IV), et de Gross, concernant l'une et l'autre des enfants de moins de deux ans.

Dans l'observation de Lull (Obs. IV), d'une petite fille de 9 mois, l'hypertrophie mammaire était par contre un des premiers symptômes.

Quant au *développement pilaire*, il est plus ou moins précoce. Il débute par l'apparition de poils sur les grandes lèvres et le pubis, qui prennent progressivement la configuration féminine caractéristique. Les poils axillaires sont plus tardifs et inconstants.

3° Parallèlement, on observe un certain développement des *organes génitaux externes* : allongement de la vulve, augmentation de volume des grandes et petites lèvres dont le tissu cellulograisseux devient plus abondant. Le clitoris augmente légè-

rement, mais, fait important, il conserve sa morphologie normale, contrairement à ce que nous avons vu au chapitre précédent.

4° *Des modifications générales du corps*, contribuent à accentuer l'aspect féminin de l'ensemble : le bassin s'élargit, le pannicule adipeux est ordinairement bien développé, mais rarement excessif, comme dans l'observation de Bland et Goldstein.

Il y a parfois une certaine modification de la voix.

5° *Le développement statural* est variable. Tantôt il n'y a pas de développement somatique exagéré (« puberté isolée » de Kussmaul). Quand il existe, il est d'ordinaire modéré et on ne peut parler de véritable hypersomie (Cornil et Schachter). Il est cependant des cas où la taille s'accroît précocement et rapidement, comme dans l'observation de Mannheimer (66) qui notait de plus un métabolisme basal augmenté de 22 %.

Les radiographies des épiphyses permettent de constater, dans de nombreux cas, une apparition précoce des points d'ossification carpiens et, plus tard, une soudure prématurée des cartilages de conjugaison (Novak, Bland et Goldstein).

La taille définitive sera donc, souvent, relativement petite. De fait, Decourt et Trotot (29) publiaient, en 1936, l'observation d'une femme mesurant 1 m. 50, avec brachymélie et acromicrie et qui, après l'apparition à 7 ans, d'une puberté précoce avec menstruation. avait été opérée à 9 ans d'une tumeur ovarienne.

La dentition, de toute manière, suit son cours normal.

6° *Les modifications du psychisme* sont variables. Dans la règle, l'âge mental correspond à l'âge réel.

Certains auteurs notent cependant un psychisme légèrement avancé, mais les troubles signalés portent plutôt sur le chapitre caractériel et le *comportement*, dont certains traits rappellent ce qui se passe dans la puberté normale : attirance vers le sexe opposé, et même accentuation de la « féminité » à proprement parler. A 20 mois, la petite fille de Cornil et Schachter (Obs. VI) avait un plaisir inhabituel à faire montre, avec coquetterie, de son collier, de son bracelet, et même des charmes de son corps. Mannheimer note dans son observation d'une fille de 4 ans une certaine timidité, et un comportement plus féminin qu'il n'est habituel. Le Lorier et Auclair (62) signalent également un

changement de caractère du type de l'âge ingrat (Obs. VII). Bien souvent d'ailleurs, ces modifications ne sont pas signalées.

Formes cliniques.

1° *Selon les symptômes* : Le tableau clinique est assez constant. On peut isoler :

— des formes avec hypersomie,

— des formes avec adiposité,

— des formes avec troubles psychiques, mais les éléments principaux varient peu.

2° *Selon la date d'apparition* : Le cas le plus précoce est celui de Lull (9 mois) (Obs. IV). Puis viennent les cas de Gross (13 mois) et de Cornil et Schachter (22 mois, obs. VI).

3° *Selon les caractères de la tumeur* :

Ses dimensions : très variables. Certaines sont à peine senties au toucher rectal, d'autres sont énormes : la tumeur de Le Lorier et Auclair (Obs. VII) emplissait tout l'abdomen et il ne purent l'énucléer qu'en agrandissant l'incision au-dessus de l'ombilic.

Son type anatomo-pathologique : A côté des tumeurs de la granulosa, presque toujours en cause, signalons encore :

— *les kystes folliculaires*, dont nous avons déjà parlé. Encore le diagnostic n'en est-il pas facile, puisque Novak, examinant les coupes de l'observation de Lull (Obs. V) affirmait qu'il s'agissait d'un ovaire normal, et aurait donc, sans doute, fait entrer le cas dans son type constitutionnel.

— *Les tératomes* avec dégénérescence maligne donnant lieu à un *chorioépithéliome* producteur de grosses quantités d'hormones de maturation folliculaire.

Dans l'observation de Siegmund (96), il s'agissait d'une enfant de 6 ans, présentant une puberté précoce avec métrorragies, et une tumeur ovarienne qui, au premier examen, était de la taille d'un haricot. 6 mois après, elle atteignait l'ombilic, et, 10 jours plus tard, le rebord costal. En raison de la rapidité de croissance de la tumeur et de la découverte de quantités considérables de prolan dans les urines (30.000 à 60 000 unités par litre) le diagnostic de tératome de l'ovaire droit avec chorioépithéliome de l'ovaire fut porté et confirmé par l'examen histologique

de la pièce opératoire. La tumeur était métastasée et l'enfant succomba 6 semaines après l'intervention.

Diagnostic.

Il se fonde :

1° *Sur le tableau clinique.* Tel que nous l'avons décrit, il s'oppose point par point au syndrome génito-surrénal (qui n'est simulé que chez la femme adulte par les arrhénoblastomes ovariens). C'est ce que montre le tableau suivant :

Tumeur surrénale	Tumeur ovarienne
— virilisante	— féminisante
— hypertrichose généralisée	— hypertrichose limitée aux organes génitaux
— clitoris péniforme	— clitoris normal
— pas d'hypertrophie mammaire	— hypertrophie mammaire
— pas de menstruation	— menstruation
— tumeur lombaire (mais parfois ectopique et proche de l'ovaire).	— tumeur pelvienne.

Le diagnostic n'est qu'exceptionnellement difficile (tumeurs surrénales ectopiques juxta-ovariennes avec menstruation).

Par contre, la distinction est beaucoup moins facile avec les pubertés précoces d'origine cérébrale ou constitutionnelles. Mais, nous l'avons dit, devant une fillette précocement pubère, c'est d'abord à l'ovaire que l'on pense. On recherche donc les signes d'une tumeur ovarienne.

2° *Sur la constatation d'une tumeur ovarienne.* Aussi le toucher rectal, combiné à la palpation abdominale est-il un temps particulièrement important de l'examen. Il permet de découvrir, outre le *développement de l'utérus* qui est double ou triple du volume normal, *l'augmentation de volume d'un des ovaires* qui fait le diagnostic et indique l'intervention. Parfois la tumeur, volumineuse, occasionnant gêne ou même douleurs abdominales, est évidente. Plus souvent, moins importante, le palper combiné au toucher la découvre et juge de son volume et de sa mobilité. Enfin, il n'est pas rare que, de petite dimension, elle soit difficile à mettre en évidence et qu'à un examen attentif, le toucher constate seulement une inégalité peu marquée du volume entre les deux ovaires.

Encore faut-il pouvoir affirmer, dans ce cas, le diagnostic de tumeur de l'ovaire. Comme nous l'avons déjà dit, toute inégalité de volume entre les deux ovaires n'est pas nécessairement d'origine tumorale. Elle peut être d'ordre fonctionnel. C'est ce que montrent les observations de Novak (voir chapitre VI, obs. XII à XX) et le cas de Fischer (relaté par Uddenberg) où l'ovaire avait la taille d'un raisin sec, et où son examen histologique ne montre pas trace de tumeur, mais tous les caractères d'un ovaire à la puberté.

Aussi est-il fort utile de s'appuyer sur les examens hormonaux qui, nous allons le voir, donnent des résultats fort importants.

3° *Sur les dosages hormonaux.* — On constate en effet, de façon constante, une *élimination nettement exagérée de folliculine dans les urines* et cette excrétion caractéristique est, selon la majorité des auteurs, pathognomonique des folliculomes de l'ovaire.

Certes, comme le disent Cornil et Schachter, les données ne sont pas encore très nombreuses, et sont d'interprétation difficile à cause de la variabilité des méthodes employées, mais ils estiment néanmoins que l'excès de l'élimination folliculinique est souvent des plus caractéristiques.

Dans les cas de puberté précoce, les quantités de folliculine éliminées dépassent de beaucoup les chiffres normaux d'une femme adulte. C'est là, nous le verrons, un critère distinctif majeur avec les autres formes de puberté précoce et spécialement avec le type constitutionnel.

Cependant, dans les observations publiées, cette étude n'a pas été faite très souvent. Le cas le plus démonstratif est celui de Gross où la folliculinurie était de 17.500 U. I. par 24 heures avant l'intervention, et tomba à 50 U. I. les jours qui la suivirent. Elle était encore de 48 U. I. 6 mois après l'opération. On notait parallèlement une rétrocession à la normale des seins, de la vulve, et une disparition de la pilosité pubienne et axillaire. L'utérus était également revenu à la normale. Ce chiffre de 48 U. I., relativement élevé chez une petite fille de 18 mois, fit craindre une récidive que l'on ne découvrit pas.

Les autres résultats sont moins probants. Mannheimer eut un Ascheim-Zondeck négatif. Bland et Goldstein également, mais la folliculine est présente dans les urines avant l'intervention,

puis disparaît après. Elle reparut dans le sang et dans les urines, en même temps que la réaction d'Ascheim-Zondeck devenait positive, lors d'une récidive sur l'ovaire restant.

Le Lorier et Auclair trouvent 300 U. I. par litre deux jours après l'intervention chirurgicale (Obs. VII).

Au cours de kystes folliculaires, la folliculine est également augmentée : Mengert (67) signale 1.000 U. rat par litre chez une fille de 4 ans, avant l'intervention. Dans le cas de Lull (Obs. V) par contre, les dosages ne donnèrent aucun résultat. Mais, dans les 2 cas, l'ablation de la tumeur fut suivie d'une rétrocession des symptômes et du retour à l'état infantile normal.

Dans l'ensemble, retenons qn'une augmentation importante de la folliculinurie, dépassant les chiffres maxima d'une femme normale, emporte le diagnostic de tumeur folliculinique de l'ovaire. Une augmentation modérée, au contraire, n'est pas, nous le verrons, en faveur de ce diagnostic.

Tels sont les éléments du diagnostic. Il est confirmé par l'examen de la pièce opératoire.

Anatomie pathologique.

Macroscopiquement : La taille de la tumeur est variable. Les formes très petites, découvertes d'intervention, n'ont pas été signalées chez l'enfant.

Les formes les plus fréquentes varient de la taille d'une petite mandarine à celle d'une tête de fœtus. Il s'agit généralement d'un néoplasme ovoïde, solide, petit, encapsulé et ferme, mais il peut être semi-solide ou kystique suivant la proportion de tissu tumoral en voie de nécrose ou de transformation kystique. L'aspect peut être celui d'un kyste banal, ou présenter une alternance plus ou moins régulière de parties kystiques et de parties solides. La tumeur extirpée par Le Lorier et Auclair avait l'aspect d'un ovaire normal à une énorme échelle, contenant de nombreuses cavités kystiques.

Le liquide contenu dans les kystes est translucide ou jaune clair, souvent hémorragique, rarement filant.

Gross a pu doser la folliculine dans ce liquide, et a trouvé 3.000 U. I. par litre.

La tumeur est généralement d'*apparence bénigne*, mobile, non adhérente. Les adhérences et l'envahissement des organes

voisins, que VARANGOT fixe à 10 % des cas, n'a pas été observée chez l'enfant.

Les métastases sont rares.

Dans l'article très documenté de LULL, cet auteur signale les expériences pratiquées pour prouver l'activité œstrogène des tumeurs extirpées à des enfants.

MANNHEIMER n'a pu réussir à obtenir de la tumeur un extrait efficace, mais l'implantation de 0 gr. 10 de tumeur dans les muscles de la souris provoque une réaction chez l'un des animaux, montrant que la tumeur contenait peu ou prou de folliculine.

STRONG, GARDNER et HILL implantent un morceau de tumeur à la souris castrée. Ils obtiennent, chez la femelle un oestrus continuel, qui disparaît par ablation de l'implant.

La preuve est ainsi faite que la tumeur produit des substances œstrogènes, sans que l'on puisse établir des conclusions fermes en ce qui concerne la continuité, le rythme et le taux de cette production.

Aspect histologique.

On sait que les cellules de la *couche granuleuse* qui borde le follicule ont une forme polyédrique, des limites nettes, un cytoplasme granuleux acidophile et un appareil mitochondrial particulier ; à la périphérie des follicules en maturation s'opère une différenciation d'éléments conjonctifs à fonction spéciale, lipocholestérinogène, qui sont des *cellules thécales.*

Nous allons retrouver, plus ou moins reconnaissables, ces éléments du follicule normal dans l'aspect microscopique du *folliculome*, aspect éminemment variable et *polymorphe.* Ce sont, histologiquement, des épithéliomas.

On observe schématiquement 4 types principaux (VARANGOT) :

1° *Formes folliculoïdes* : La tumeur est formée de cavités de volume variable, constituées par un épithélium cubique ou cylindrique. Certains ont tout à fait l'aspect d'un ovisac auquel manquerait l'ovule.

La couche périphérique, comme dans le follicule normal, a un aspect cylindroïde. Il n'est pas rare de rencontrer dans la

paroi des corps de Call Exner (formations rencontrées dans l'ovaire normal, et qui ressemblent à des cellules géantes).

Les cavités contiennent un liquide analogue à la liquor « folliculi » ;

2° *Formes massives et insulaires* : Elles sont constituées par de grands placards de cellules épithélioïdes séparées par un tissu conjonctif réduit. Çà et là on rencontre des corpuscules de Call Exner ;

3° *Formes cylindromateuses et trabéculaires* : Les cellules épithéliales sont ordonnées en boyaux groupés en colonnes droites ou sinueuses, elles-mêmes séparées par des travées d'un tissu conjonctif pauvre en cellules et en voie de dégénérescence hyaline.

C'est l'image du « carcinome cylindromateux » de Robert Meyer (Hamant, Cornil et Mosinger) (53).

4° *Formes sarcomatoïdes* : Les travées cellulaires perdent ici leur apparence épithéliale et les cellules deviennent plus fusiformes.

En pratique, on rencontre tous ces aspects dans une même tumeur, et il s'agit davantage de polymorphisme que de formes anatomo-pathologiques définies.

Cet *aspect polymorphe* bien particulier est si marqué que le diagnostic n'est possible que si l'on tombe sur une zone typique folliculoïde ou cylindromateuse.

C'est pourquoi, il est souvent nécessaire d'examiner de nombreuses coupes d'une tumeur avant de pouvoir en affirmer la nature.

Cependant, d'ordinaire, un type histologique prédomine plus ou moins. On conçoit que, devant la prédominance du type sarcomatoïde, le diagnostic de sarcome ait fréquemment été porté.

Lull distingue de même 4 types : folliculaire, cylindromateux, trabéculaire et diffus.

En opposition avec ce polymorphisme architectonique, il est important de remarquer que les éléments cellulaires de ces folliculomes offrent toujours l'aspect des cellules du follicule en voie de maturation. Les noyaux conservent leur forme normale et leurs affinités tinctoriales.

Le stroma tumoral, complétant l'analogie avec les follicules est souvent le siège d'une réaction thécale autour des cavités folliculoïdes, insulaires et cylindromateuses. Les cellules du stroma prennent l'aspect épithélioïde des cellules thécales en voie de maturation.

En résumé, les tumeurs de la granulosa représentent une tumeur histologiquement *maligne*, caractérisée par une *architecture extrêmement polymorphe*, mais constituée par un *type cellulaire constant*, semblable aux cellules de la granuleuse folliculaire.

Devant ce polymorphisme, la rareté de la pureté structurale et les formes de transition, il est permis de penser, avec Cornil et Schachter, que les formes folliculoïdes et sarcomateuses procèdent les unes des autres, et que les formes cylindromateuses et trabéculaires ne possèdent aucun caractère spécifique.

D'ailleurs, ajoutent ces auteurs, sur le terrain endocrinologique, ces aspects si variables traduisent un syndrome fonctionnel unique : *l'hyperfolliculinisme*, responsable chez les enfants d'une puberté précoce. On trouverait, chez les petites filles comme chez les femmes adultes, les modifications de la muqueuse utérine caractéristique de l'hyperfolliculinisme : *l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre.*

L'histogénèse de ces tumeurs met en présence deux thèses :

— *La théorie embryonnaire* qui les fait dériver de restes embryonnaires non utilisés au cours du développement de l'ovaire (R. Meyer), l'existence de ces restes étant bien hypothétique ;

— La théorie de l'origine tumorale à partir des follicules adultes. Notons que pour Novak, les tumeurs de la granulosa dérivent du mésenchyme ovarien à un stade très précoce, avant la différenciation thécale et granuleuse, et que, pour lui, « granulosa cell et theca-cell tumors » sont incluses dans cette catégorie mésenchymateuse et féminisante de tumeurs de l'ovaire.

Évolution. Pronostic et Traitement

L'ablation de la tumeur entraîne la disparition des règles, des seins, de l'augmentation des organes génitaux et de l'hyperfolliculinurie. Seule, la pilosité peut tarder à disparaître ou même persister.

Le pronostic est bon car si ces tumeurs sont histologiquement

malignes, la clinique montre que la malignité n'apparaît que dans 25 % (Varangot), 28% (Novak) des cas. Les métastases sont rares. Cependant, la radiothérapie post-opératoire est toujours indiquée.

Pour conclure, en résumant la *physio-pathologie* des pubertés précoces secondaires aux tumeurs de l'ovaire, l'hyperproduction d'œstrogènes par la tumeur provoque l'apparence d'une puberté normale, une augmentation de volume de l'utérus et une menstruation de type hyperfolliculinique, « œstrogen induced » comme dit Novak, sans ovulation. L'ablation de la tumeur supprime la production d'hormone et entraîne la disparition des symptômes.

Observation IV

(Cf. B. Lull, *Am. J. Obst. and. Gynec.*, mars 1941) [65]. Cas n° 1.

G. K..., 9 mois, est envoyée pour un saignement intermittent par le vagin depuis deux mois, une croissance exagérée des cheveux et une masse palpable dans la partie gauche de l'abdomen.

Antécédents :

Un autre enfant normal, de 2 ans plus âgé. A la naissance l'enfant pesait 3 kgr. et était tout à fait normale si ce n'est une chevelure abondante, touchant presque les épaules.

Nourrie artificiellement sans difficulté.

A l'âge de 1 mois, elle était très avancée et sa tête était encore couverte de cheveux abondants, épais et noirs.

A l'âge de 7 mois environ, la mère remarqua un écoulement sanglant par le vagin peu important, se limitant à une tache sur le linge.

Sa mère remarqua en même temps une augmentation de volume des seins et un changement de comportement : d'active et heureuse, l'enfant devient irritée et agitée.

Dès la cessation de l'hémorragie, l'engorgement mammaire diminua et le caractère de l'enfant s'améliora. Six semaines plus tard, l'hémorragie reparut durant quatre jours, toujours en faible quantité. Dans l'intervalle, pertes blanches et muqueuses.

C'est vers ce moment que la mère remarqua l'apparition de quelques poils pubiens. Examinée par le médecin de la famille à l'occasion d'un rhume, ce dernier fit, en raison de la pilosité pubienne, un toucher rectal qui révéla la présence dans le pelvis d'une masse de la taille d'un raisin sec. L'enfant fut alors admise à l'hôpital.

L'examen montra, en plus de l'augmentation des seins et de la

pilosité pubienne, une certaine hypertrophie vulvaire, ainsi qu'une faible écoulement muqueux vaginal.

Examens de laboratoire :

Tolérance au sucre : normale.
Urines : normales.
Radiographies du crâne et des os longs : normales.
Points d'ossification : normaux pour son âge.
Formule sanguine :

Hémoglobine	71 %
Globules rouges	4.710.000
Globules blancs	8.700
Polynucléaires	20
Lymphocytes	79
Monocytes	1

Dosages hormonaux (5 septembre 1939) :

Œstrogènes dans le sérum : 6 à 9 unités souris par 100 cc. ;
Œstrogènes dans les urines : 66 unités souris pour 24 h. ;
Hormones gonadotropes, dans le sérum comme dans les urines, non décelables.

Le diagnostic de tumeur de la granulosa de l'ovaire gauche fut alors posé, comme diagnostic d'attente.

Intervention le 25 octobre 1939. Anesthésie à l'éther. Incision paramédiane gauche de 5 cm.

Une tumeur, qui se montra être l'ovaire gauche, apparut. Utérus non augmenté, ovaire et trompe normaux à droite.

Ablation des annexes à gauche.

L'enfant se remit rapidement et sortit de l'hôpital huit jours après.

Examen de la pièce :

Tissu frais de 4 cm. sur 3,5 et 2, d'aspect ovoïde. A l'un des pôles, une trompe petite et tortueuse était attachée, suggérant que la masse était un ovaire. La surface était lisse et mince. On distinguait au-dessous quelques petits kystes translucides et un plus gros de coloration bleue. Vaisseaux non dilatés.

Sur une coupe macroscopique, pas de tissu ovarien reconnaissable. Tout semblait être remplacé par un tissu jaune d'or, lobulé de façon irrégulière par des cordons de stroma blanc crayeux, avec quelques kystes à paroi mince contenant un liquide clair légèrement brunâtre.

Histologiquement : il s'agissait de quelques kystes primordiaux de l'ovaire qui, extrêmement aminci, entourait la tumeur. Celle-ci, pour la plus grande partie, était constituée de petites cellules poly-

gonales ou ovales contenant elles-mêmes des noyaux ovales, réguliers, contenant des vacuoles, quelques-uns en mitose.

Ces cellules, apparaissant comme des cellules de la granulosa, s'ordonnaient selon différents types, ici solides, là kystiques. Entourant les nodules de cellules granuleuses, on trouvait un stroma lâche de tissu conjonctif réticulé, traversé de nombreux capillaires, et contenant des cellules à noyau petit et très coloré, éparpillées partout, surtout à la périphérie, en groupes de quatre à une douzaine ou davantage.

Il paraissait s'agir de cellules dérivées de celles composant la masse tumorale, mais séparées de cette masse et resserrées dans leur extension au delà d'elle. Dans les autres zones conjonctives où ces petites cellules étaient moins nombreuses, le stroma paraissait plus condensé et plus ancien.

Différentes zones de la tumeur montraient un type diffus, un type folliculoïde, par places un type kystique. On trouvait des corps de Call-Exner surtout dans ces deux dernières zones.

Les lipoïdes étaient abondants dans les cellules de type granulosa, et dans celles infiltrant le stroma. L'apparence de la tumeur suggérait le développement de follicules et leur transformation en corps jaunes, puis en corps fibreux.

Emil Novak confirmera le diagnostic de tumeur de la granulosa.

Après l'intervention, la petite malade revint rapidement à la normale. Ses poils pubiens disparurent, l'engorgement mammaire diminua et il y eut beaucoup moins de sécrétions vaginales. Pendant deux ou trois mois après l'intervention, à des intervalles d'environ vingt-huit jours, l'enfant devint légèrement irritable et eut quelques nausées, sans autres signes de menstruation.

Six mois après l'intervention, on pratiqua des dosages hormonaux (15 mai 1940) :

œstrogènes dans le sérum, non décelables,
œstrogènes dans les urines de vingt-quatre heures, non décelables,
de même pour les hormones gonadotropes.

L'enfant fut examinée le mois dernier et paraissait bien portante à tous égards. Elle n'avait aucun signe, tant fonctionnel que physique, de récidive.

Observation V

(C. B. Lull, *ibid.* Cas n° 2).

C. G..., âgée de 22 mois. Poids de naissance : 3 kgr. 400. Jusqu'à 14 mois, rien n'attira l'attention du médecin qui la vit à intervalles irréguliers. Elle pesait alors 10 kgr. 500 et était en excellent état physique. Elle marchait sans aide, était alerte et gaie.

C'est à ce moment qu'on remarqua une augmentation des grandes lèvres, et la présence d'une pilosité pubienne. Au toucher rectal, on trouva l'ovaire gauche augmenté, de la taille de l'extrémité du pouce. Pas de modification mammaire.

En janvier 1939, pertes vaginales et présence de sang dans les urines.

L'enfant est amenée dans le Service en novembre 1939, à l'âge de 22 mois.

La mère raconte qu'à 17 mois, l'enfant eut une période d'irritabilité et d'agitation pendant trois jours. Il en fut de même en août et septembre, à 19 et 20 mois, et pendant ces périodes, du sang fut noté de nouveau dans les urines.

Faible développement mammaire. Pas d'augmentation de la pilosité pubienne.

Toucher rectal : augmentation nette de l'ovaire gauche.

Examens spéciaux :

Tolérance au sucre, urines, formule sanguine, radiographies de la selle turcique et des os longs donnèrent des résultats normaux, de même que l'urographie intraveineuse.

Titrages hormonaux : ni œstrogènes, ni hormones gonadotropes ne furent décelés dans le sérum ni dans l'urine.

Le diagnostic d'attente de tumeur de la granulosa de l'ovaire gauche fut porté.

Intervention le 15 novembre 1939. Incision paramédiane gauche : augmentation de volume de l'ovaire gauche dont une partie était un véritable kyste à paroi mince. Utérus et autre ovaire ne paraissaient pas augmentés. On fit une annexectomie gauche. Convalescence sans histoire. Sortie dix jours après l'intervention.

Examen anatomo-pathologique : Petit fragment d'ovaire de 3 cm. sur 1 et 1 cm., qui contient de nombreux petits kystes pleins de liquide clair. Une extrémité de l'ovaire manque, enlevée pour recherches expérimentales.

Examen histologique : Près de la surface, quelques ovules non mûrs comme on en voit chez les nourrissons et les jeunes enfants. Plus profondément, on trouve, dans un stroma lâche, quelques follicules kystiques, limités par des cellules petites, arrondies et ovalaires, faisant songer à des cellules de la granulosa ; ces cellules étaient amassées dans une zone formant une sorte de rempart, à l'intérieur duquel un espace ovale et granulaire suggérait un ovule.

Cet amas de cellules de la granulosa faisait penser à un cumulus oophorus et non à une tumeur de la granulosa. Il n'y avait de lutéinisation nette dans aucune autre partie de la coupe. Il n'y avait pas non plus de tumeur de la granulosa évidente.

La photographie à petit grossissement montrait la nature kystique de la tumeur, à fort grossissement, la petite zone de cellules de la granulosa évoquait un follicule de Graaf mûr.

Le 8 décembre 1939, Novak vit la coupe et dit que c'était celle d'un ovaire normal.

Notre diagnostic était ovaire avec kystes folliculaires.

D'après l'aspect histologique, il est difficile d'interpréter le tableau clinique.

Je ne me souviens pas d'un autre cas semblable dans nos collections. Une partie de la portion kystique de l'ovaire fut implantée dans les muscles de la souris, mais les résultats furent négatifs.

Pendant les derniers dix mois, l'enfant semble avoir été parfaitement normale, sans retour de périodes d'irritabilité. Sa pilosité pubienne a entièrement disparu, et bien que les seins n'aient jamais été notablement augmentés de volume, il semble qu'ils aient légèrement diminué.

Observation VI

(L. Cornil et M. Schachter, *Medicina Espanola*, oct. 1941) [26].

Antécédents personnels : Enfant de 20 mois, née le 21 juillet 1938 à terme, après une gestation normale. Le forceps fut nécessaire, mais l'enfant ne parut pas avoir souffert.

On ignore le poids de naissance, mais la mère précise que l'enfant était grande et bien conformée, ne présentant rien d'anormal.

Allaitement au sein pendant cinq mois environ, sans incident pathologique. La première dent apparut tardivement, au 18e mois. Premiers pas et premières paroles intelligibles vers la même époque, à 16 et 18 mois.

Vaccinée contre la variole à 3 mois. Pas de maladie infectieuse ni éruptive.

Antécédents héréditaires : Mère de 39 ans (37 ans à la naissance de l'enfant). Très émotive avec tendances dépressives, accentuées pendant la grossesse sans nécessiter de traitement. Passé gynécologique : pas d'avortement, ni d'autres troubles. Père de 48 ans. Bien portant. Souffre de quelques bronchites. Léger abus du tabac.

Histoire de la maladie :

Selon les déclarations de la mère, elle observa les premières traces de sang à l'âge de 17 mois. En lavant l'enfant, elle constata que le sang venait des voies génitales et non du rectum.

Constatant la répétition de la perte de sang pendant trois jours, la mère consulta un médecin, qui prescrivit une médication anodine.

Le mois suivant, les mêmes pertes de sang se reproduisirent pendant deux ou trois jours. En même temps, et pour la première fois, furent constatées également des pertes blanches.

Un mois plus tard, répétition, pour la troisième fois, des mêmes pertes de sang, que la mère qualifie de « règles ».

Elle précise que l'enfant, jusque-là toujours normale, avait un ventre tendu, mais non douloureux.

Sur l'avis du médecin, la petite fille fut soumise à une série de rayons U.-V. (3 fois par semaine). A partir de la septième séance, l'abdomen parut nettement augmenté de volume, de consistance dure, et l'ombilic déplissé.

Devant l'état de l'enfant, la mère consulte alors le Dr De Sablet qui l'examine le 25 avril 1940, à l'âge de 20 mois. L'existence de pertes sanglantes à caractère cyclique, d'une augmentation de volume de l'abdomen et d'une pilosité de la région pubienne, le décidèrent à une intervention chirurgicale.

Deux jours plus tard (le 27 avril), le Dr Latil, d'Aix, intervient et procède à l'ablation d'une masse tumorale tenant à l'ovaire droit, du volume d'un melon.

Cette masse était munie d'un pédicule, et recouverte d'un péritoine qui paraissait intact, sans aucune adhérence. L'autre ovaire semblait de volume et de conformation normale. L'utérus frappait par son volume, paraissant celui d'une fille de 10 à 12 ans.

L'intervention fut bien supportée par la malade, qui fut immédiatement dirigée sur le centre anti-cancéreux pour traitement radiothérapique, commencé le 27 mai 1940.

Examen clinique le 10 juin 1940.

Petite fille de constitution légèrement adipeuse, d'une taille de 87 cm. (normale 83 cm.) et d'un poids de 14 kgr. 500 (normal : 10 kgr. 450).

Mensurations :

Circonférence cranienne	48 cm.
Diamètre occipito-frontal	31 —
Tour de poitrine au niveau des seins	49 —
Circonférence au niveau de l'ombilic	46 —
Circonférence pelvienne	51 —
Circonférence du bras à la partie moyenne..	15 —
Circonférence de la cuisse	25 —
Circonférence de la jambe	19 —

Squelette :

Crâne : bosses pariétales légèrement augmentées de volume ; aucune autre anomalie appréciable.

Dentition : existence des incisives inférieures et supérieures et des prémolaires.

Pas de signe de Chvostek.

Squelette du tronc et des membres normal. Pas de stigmates de rachitisme.

Pannicule adipeux bien développé au niveau du thorax, de l'abdomen, de la ceinture pelvienne et de la racine des membres infé-

rieurs. Reliefs musculaires bien visibles. Pas de troubles du tonus musculaire.

La pigmentation cutanée est normale, d'un blanc rosé, tant sur le corps qu'au niveau des régions ano-génitales.

Pilosité primaire : normale. Les cheveux sont longs et les sourcils, fournis, se réunissent sur la ligne médiane.

Pilosité secondaire : On note l'existence d'une pilosité couvrant toute la région pubienne, avec prédominance à la vulve, s'étendant à la région périanale. Quelques poils dans les aisselles, dans les régions mamelonnaires, sur la lèvre supérieure, surtout aux extrémités et dans la région périombilicale et hypogastrique.

Enfin, le long du dos et surtout dans la région paravertébrale, jusqu'au niveau du sacrum, on remarque une grande zone d'hypertrichose, pas plus accentuée au niveau du sacrum. La suspicion de spina bifida occulta n'est pas confirmée par la palpation qui est négative.

Organes génitaux : Pannicule adipeux bien développé dans la région pubienne. Grandes et petites lèvres paraissent bien développées. Clitoris de taille normale. Aucun signe d'inflammation locale ; on remarque, par contre, un écoulement de pertes blanches.

Les glandes mammaires sont légèrement augmentées de volume. La palpation profonde permet de percevoir, en particulier du côté droit, un petit nodule glandulaire du volume d'un noyau de cerise. Les mamelons présentent quelques poils.

Le corps thyroïde n'est pas palpable.

Système nerveux : Réflexes ostéo-tendineux normaux. Pas de signe de Babinski. Pas d'hypertonie musculaire ni d'hyperlaxité ligamentaire ou articulaire. Aucun trouble trophique.

La motilité oculaire extrinsèque et intrinsèque ne semble pas altérée. Pupilles égales et régulières et réagissant bien à la lumière.

Enurésie nocturne de façon régulière.

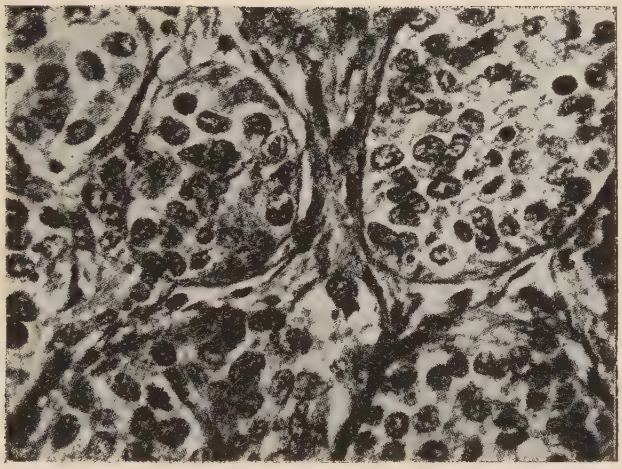
La station et la marche sont normales, en relation avec l'âge de la petite fille.

Au point de vue psychique, la mère prétend que sa fille est très intelligente, et qu'elle aime à se regarder dans la glace. Nous notons nous-mêmes quelques gestes de coquetterie, au sujet d'un bracelet qu'elle porte au poignet droit et montre avec grâce et en souriant. En même temps l'enfant est très instable et l'examen se montre difficile.

Examen viscéral : Cœur et poumons, rien d'anormal. Le foie ne déborde pas le rebord costal. L'abdomen est actuellement relativement souple. On remarque une cicatrice paraombilicale droite. L'appareil digestif paraît normal.

La petite fille a un excellent appétit. Les selles ne sont régulières qu'au moyen de suppositoires à la glycérine.

Examens complémentaires : La réaction de Friedmann Brouha pratiquée après l'intervention, le 4 juin 1940, a donné un résultat négatif.



Obs. VI

Aspect histologique de tumeur de la granulosa.
Disposition insulaire

Nouvel examen clinique le 19 juillet 1940.

L'aspect général est très satisfaisant. La couleur des téguments est normale. La seule chose qui attire l'attention est la présence d'une tuméfaction assez volumineuse, de la taille d'une petite mandarine, dans la région latéro-cervicale gauche, au niveau de la clavicule. A la palpation, cette tuméfaction apparaît légèrement dure, elle peut être légèrement mobilisée sur les plans sous-jacents. On palpe par ailleurs quelques ganglions.

Au niveau de la tuméfaction, la couleur des téguments apparaît normale. On note cependant l'existence d'un fin réseau veineux bien localisé.

Il est difficile de préciser le moment de l'apparition de cette tuméfaction. Il semble que ce devait être avant le début juillet et qu'elle motiva une des séances de radiothérapie.

L'exploration soigneuse des téguments et du squelette ne montre rien d'anormal. La cicatrice opératoire abdominale est normale et souple. La palpation de l'hypogastre reste également négative.

Aucune modification somatique nouvelle, en sus de celles déjà consignées lors du premier examen.

L'appétit est capricieux. L'instabilité générale est très marquée, l'enfant est très agitée.

Depuis deux jours, une légère sécrétion muqueuse s'échappe des voies génitales. Les pertes sanglantes ne se sont plus reproduites.

Une radiographie thoracique ne montre, à part l'ombre correspondant à la tuméfaction cervicale, rien d'anormal. Une seconde réaction de Friedmann Brouha est de nouveau négative.

Examen anatomo-pathologique :

Les différentes préparations, examinées par nous, montrent des aspects variés :

1° Nappes homogènes de petites cellules polyédriques par pression réciproque ;
2° Ilots constitués par les mêmes cellules, entourées d'une trame collagène ;
3° La disposition radiale, en rosette, de ces petites cellules autour de petites cavités kystiques, réalisant un aspect microfolliculaire.

Les mitoses sont nombreuses. On note la présence de nombreuses formations giganto-cellulaires, de noyaux mamelonnés. En certains points, on reconnaît la présence de petits îlots mucoïdes entourés de cellules granuleuses, où l'on reconnaît les corpuscules de Call Exner.

En résumé, il s'agit d'une tumeur maligne de l'ovaire, du type folliculaire, de la catégorie tumeurs de la granulosa.

Evolution ultérieure : Malgré l'amélioration clinique apparente,

et en dépit du traitement radiothérapique, de nouvelles métastases apparaissent, surtout au niveau de la moitié droite de l'abdomen. La petite fille se cachectise et finit par succomber. Il fut impossible de pratiquer un examen nécropsique.

Nous sommes par conséquent en présence d'un *syndrome de puberté précoce* apparu chez une petite fille de *moins de 2 ans*, due à une tumeur maligne de la granulosa de l'ovaire.

L'évolution clinique, après une amélioration passagère post-opératoire et post-radiothérapique, fut fatale. La petite fille mourut quelques mois après l'intervention, à la suite de l'apparition de nombreuses métastases.

Observation VII

(Le Lorier et J. M. Auclair, Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris, séance du 5 juillet 1943) [62].

Fillette âgée de 11 ans, vue pour la première fois le 20 mai 1942.

Réglée à 9 ans 9 mois, d'emblée, la maladie a présenté des règles trainantes, dix à douze jours, survenant toutes les trois semaines, soit neuf à dix jours seulement de répit entre les hémorragies successives. Ces règles ont encore augmenté d'abondance, sans augmenter de durée, depuis quelques mois. La mère, qui n'a pas attaché d'importance à la quantité de sang perdu et à la durée des hémorragies menstruelles, s'est étonnée depuis quelques mois (depuis le mois de janvier, dit-elle) d'une augmentation de volume importante de l'abdomen de sa fille.

L'abdomen est volumineux, présentant l'aspect d'une *grossesse de 7 mois environ*. Les contours de la masse sont nettement palpables, réalisant parfaitement, au point de vue consistance et limites, l'aspect d'une grossesse. L'hymen est intact. La percussion décèle une matité encadrée par une sonorité nette. La percussion en décubitus latéral ne révèle pas de matité dans les flancs. La palpation ne donne aucune sensation de parties fœtales. Le toucher rectal montre l'absence de bombement dans la région du Douglas. Pas de sensation de flot.

Le diagnostic porté est celui de kyste ovarien volumineux, sans pouvoir préciser le côté, étant donné le volume de la tumeur et sa position parfaitement médiane.

Intervention le 21 mai 1942 :

Laparatomie sous-ombilicale. On découvre à ce moment une très grosse masse rénitente d'aspect nacré, blanchâtre (aspect de l'ovaire normal à une énorme échelle). Un peu de liquide péritonéal clair. On tente de ponctionner la tumeur à l'aspirateur, le trocart pénètre difficilement, 400 à 450 gr. de liquide jaune clair. A ce mo-

ment, l'aspiration devient impossible ; la masse n'a pas sensiblement diminué. Elle n'est pas énucléable par la plaie opératoire.

La main qui palpe sent à l'intérieur de l'abdomen les contours de la tumeur. Celle-ci remonte presque au diaphragme, développée surtout dans l'hypochondre gauche. On sent un pédicule net dans la région du ligament large droit.

Agrandissement de la plaie opératoire au-dessus de l'ombilic. Enucléation d'une grosse masse entièrement nacrée à sa surface, sauf en arrière et à gauche où une plage plus sombre (rouge foncé) semble sertie dans une brèche de la paroi nacrée.

La tumeur, qui semble un ovaire monstrueux, présenté avec la trompe droite, les rapports anatomiques normaux.

Ablation des annexes droits — exérèse — appendicectomie, pas d'enfouissement. Suture de la paroi en un plan jusqu'à 4 cm. au-dessous de l'ombilic au catgut chromé n° 2. Plus bas : péritonisation. Paroi en trois plans : catgut, agrafes et bourdonnet. Petit drain sus-pubien.

Température 37°8 le lendemain, retombée à la normale dès le deuxième jour. Lever précoce le quatrième jour, après l'ablation du drain qui n'a rien donné.

Au cours de l'intervention, l'autre ovaire est apparu normal. La rate n'est pas augmentée de volume. Les reins sont normaux, sans aspect polykystique.

Les dosages d'hormone gonadotrope et de folliculine dans les urines, effectués dès le deuxième jour au Laboratoire Byla, ont donné :

— hormone gonadotrope : moins de 10 unités souris par litre ;
— folliculine : 300 unités internationales par litre.

Au moment des premières règles, le sujet avait l'aspect d'une fillette de 9 ans 1/2 : seins très peu développés, pilosité faible, caractère enfantin. Six mois après le début des règles, important développement mammaire, seins tendus, pilosité pubienne abondante, à type féminin net. Changement de caractère, type de l'âge ingrat, minauderies ; croupe de femme nubile.

Trois mois après l'intervention : seins moins tendus, habitus inchangé, règles redevenues normales : 4-28, mais caractère plus enfantin, plus confiant, plus du tout âge ingrat.

L'étude de la pièce opératoire revèle qu'il s'agit d'un ovaire polykystique géant constitué par des loges contenant de 50 à 400 gr. de liquide chacune. Une des loges superficielles, déjà rompue, et visible sous forme d'une plage rouge foncé, avait répandu son contenu dans le péritoine depuis quelques jours vraisemblablement.

Le liquide des kystes est jaune très clair, à peine teinté.

L'examen de la pièce a été confié à M. Aschheim.

Grande tumeur polykystique ovarienne d'une fillette de 11 ans. La tumeur contient, dans les kystes, un liquide jaune citron. La surface est lisse, les kystes de différents volumes sont séparés par

des cloisons très minces. En un point, il y a une petite partie plus solide. *La trompe est hyperémiée* de la taille d'une trompe de femme adulte.

Microscopiquement, trois coupes : « partie kystique », « partie plus solide », « trompe ».

1° *La tumeur :* La surface ne montre pas d'épithélium ; elle est constituée par un tissu conjonctif lâche formant une sorte de capsule. Les traînées conjonctives montrent des noyaux fusiformes très minces, rarement il y a des noyaux ronds ou ovalaires. Présence de petits vaisseaux. Vers l'intérieur, près d'une cavité, on trouve des couches plus riches en vaisseaux et constituées par quelques cellules conjonctives effilées et nombreux noyaux ronds et ovalaires. En plusieurs endroits, il y a de petits amas de cellules un peu agrandies, qui contiennent un protoplasme bien visible, éosinophile.

La cloison des poches kystiques est formée, soit par cellules fusiformes, soit par cellules épithéliales cubiques, parfois même cylindriques. Ces cellules s'invaginent, ici et là, dans le stroma et forment des sortes de tubes ou de glandules. En poursuivant cette couche, on aperçoit, dans une direction, que ces tubes en plus grand nombre pénètrent le stroma et sont élargis. Les épithéliums ont une forme cylindrique avec noyau basal. Dans ces sortes de tubes pleins, il y a des îlots épithéliaux qui forment une rosette autour d'une masse ronde hyaline et colorée par l'éosine. Ces masses hyalines, entourées par des épithéliums en rosette, donnent l'aspect de follicules ovariens. Les vaisseaux ne se trouvent que dans le tissu conjonctif et font défaut entre les cellules épithéliales.

En d'autres endroits, les masses hyalines ont une forme allongée ou cylindrique entre les tubes épithéliaux.

En un point, il y a un grand tube revêtu de deux couches épithéliales, situées sur un stroma riche en grandes cellules et en vaisseaux (aspect d'une couche de la thèque interne).

Une autre coupe, enlevée de la partie un peu plus solide, montre dans la capsule des vaisseaux nombreux et bien développés. En outre, il y a des faisceaux de muscles lisses.

Dans cette partie, le tissu tumoral a, en gros, la même constitution que celui de la première coupe : seulement l'aspect est plus solide que kystique. On aperçoit les masses des « granulosa cellules », le groupement en rosettes et les masses hyalines rondes ou ellipsoïdes ou en bandes, la position basale des noyaux des épithéliums à la limite du tissu conjonctif. Ce dernier, d'un aspect parfois hyalin, est riche en vaisseaux, mais les cellules conjonctives sont rares.

Là où il y a des cellules conjonctives en nombre élevé, le protoplasma est à peine visible. Il y a parfois dans le stroma de petits foyers folliculoïdes, isolés dans le stroma hyalin.

2° *La trompe* : Coupe d'une partie ampullaire. L'hyperémie est

très prononcée. Les plis de la muqueuse sont très hauts et revêtus d'un épithélium haut, cylindrique, cilié. La paroi musculaire montre une couche circulaire sous-muqueuse suivie d'une mince couche longitudinale et d'une faible couche circulaire externe. Les vaisseaux sont très épais et remplis de sang.

Diagnostic :

Tumeur polykystique appartenant au groupe des tumeurs des « granulosa-cellules ». Tumeur ayant une fonction œstrogène.

Conclusion.

L'origine ovarienne de notre cas et déjà beaucoup plus vraisemblable au premier abord, car les tumeurs hyperfolliculiniques provoquent ce tableau harmonieux que Danielle réalise en tous points. Aussi, l'exploration pelvienne la plus soigneuse s'est-elle attachée à découvrir une tumeur ovarienne qui s'est toujours montrée absente. Certes, celle-ci pourrait, très minime encore, se révéler par la suite.

Mais outre qu'elle devrait déjà, avec le recul notable, avoir atteint une taille qui la rendit facilement décelable, les examens hormonaux militent contre ce diagnostic :

— par des éléments négatifs : élévation modérée des œstrogènes ;

— par des éléments positifs : augmentation de l'hormone gonadotrope.

La tumeur de l'ovaire paraît donc pouvoir être mise hors de cause.

CHAPITRE V

LA PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CÉRÉBRALE

Quand on parle de puberté précoce d'origine cérébrale, on évoque immédiatement le *syndrome de Pelizzi*, c'est-à-dire la macrogénitosomie précoce d'origine épiphysaire chez le garçon, et pratiquement jamais observé chez la fille. Depuis les travaux de Frankl Hochwart (43) en 1909, et ceux de Pelizzi (86) en 1910, la question a beaucoup évolué. Des observations ont été décrites chez la petite fille. Le rôle de *l'épiphyse*, et de sa sécrétion interne frénatrice du développement sexuel qui, détruite par la tumeur pinéale, serait à l'origine de la puberté précoce, a été discuté, puis nié. La plupart des auteurs se sont finalement ralliés à une *théorie hypothalamique* qui met en cause des lésions de la région tubérienne en relation avec le lobe antérieur de l'hypophyse.

L'étude de cette catégorie de faits pose une série de problèmes infiniment complexes que nous allons tâcher d'éclaircir.

Historique.

Notons d'emblée que la plupart des cas publiés concernaient des garçons. Le premier cas fut signalé par Gutzeit en 1896. Marburg en 1908, lançait la théorie de l'épiphyse, glande à sécrétion interne, inhibitrice du développement sexuel, théorie basée sur l'expérimentation.

Puis Frankl Hochwart et Pelizzi isolaient le syndrome de *macrogénitosomie précoce*, propre au sexe masculin. Cependant, en 1914 Niccolaï (74) publiait l'observation d'une fillette de 10 ans présentant un syndrome de macrogénitosomie précoce assez caractéristique, et un syndrome neurologique assez évoca-

teur de tumeur pinéale. L'absence d'autopsie enlevait toute valeur certaine à ce cas que Callier (20) et Mlle Feydit (38) reproduisent dans leur thèse.

Pendant ce temps, Pelizzi, et d'autres auteurs, par diverses expériences, cherchaient à prouver le retard de développement provoqué chez les jeunes animaux par l'administration d'extraits épiphysaires. Mais, parallèlement, d'autres recherches obtenaient des résultats inversés ou contradictoires.

Jusqu'en 1920, les observations publiées font toutes état de lésions épiphysaires. Mais dès 1921, Pacaud (82) dans sa thèse, se basant sur les travaux de Camus et Roussy, attribue le syndrome de Pelizzi à l'irritation d'un *centre infundibulo-tubérien*, dont la destruction détermine le syndrome adiposo génital, théorie déjà voisine de la théorie actuelle.

A partir de 1922, on retrouve des lésions anatomiques diverses associées à des cas de macrogénitosomie précoce, *l'épiphyse étant intacte*. Krabbe (60) rapporte le cas d'une femme qui avait été réglée à 8 ans et était hydrocéphale depuis l'âge de 4 mois. Il songe à une action sur les centres cérébraux sympathiques qui peuvent exister aux environs du 3e ventricule. On cite un cas d'encéphalite, des cas de tumeurs du 3e ventricule.

A l'inverse, Horrax et Bailey (57) en 1928, Globus et Silbert (50) en 1931 rapportent des cas de tumeurs pinéales vérifiées, survenus avant la puberté et ne s'accompagnant d'aucun signe de précocité sexuelle.

En 1931, Heuyer, Lhermitte et Mlle Vogt (55) publient la belle observation d'un hypergénitalisme évident chez un garçon avec pinéale intacte, et tumeur développée aux dépens des *tubercules mamillaires*. Ils attribuent le syndrome de Pelizzi à des trouble du fonctionnement de la région infundibulo-tubérienne.

Après eux, d'autres auteurs confirment ces données. En 1938, Bing, Globus et Simon montrent que sur 56 malades atteints de tumeur pinéale avant la puberté, 21 seulement présentaient des signes de précocité sexuelle, et que tous ces cas s'accompagnaient de gros dégâts des tissus cérébraux avoisinants, par infiltration tumorale, compression ou hydrocéphalie secondaire. Les tumeurs pinéales peuvent donc provoquer la puberté précoce, mais par l'intermédiaire de lésions hypothalamiques.

D'autres observations confirment que *l'hypothalamus* est, en clinique et en pathologie, l'*organe critique de la puberté précoce*

d'origine cérébrale. Comme celle d'Heuyer, elles font état de lésions de la région mamillo-tubérienne, c'est-à-dire de la *partie postérieure* de l'hypothalamus.

Récemment, on a repris les expériences sur les pinéales, avec des résultats aussi contradictoires qu'autrefois.

C'est ainsi qu'obtiennent une accélération du développement :

— Rowntree et Hanson en 1936, par injection d'extrait pinéal au rat,

— Davis et Martin en 1940, par l'extirpation de la glande chez le chat,

— Pour Engel (1939) l'extrait pinéal est antagoniste des substances gonadotropes.

Pour nous résumer, disons que la *théorie physiopathologique* actuelle de la *puberté précoce associée à une tumeur du système nerveux central* est la suivante : les lésions de la *partie postérieure de l'hypothalamus* interrompent des communications nerveuses ou interfèrent avec des mécanismes qui, normalement, inhibent ou contrôlent la production et la libération des *hormones gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse.*

Ces lésions peuvent être d'ordre tumoral ou inflammatoire, ou secondaires à une compression. Elles posent le problème d'un ou de plusieurs *centres végétatifs d'ordre sexuel,* dans la région du plancher du 3e ventricule.

Quoi qu'il en soit, les hormones gonadotropes libérées en quantités importantes iraient stimuler la maturation folliculaire des ovaires qui entraînerait la puberté précoce.

Il s'agirait donc d'une *puberté authentique et complète* provoquée comme la puberté normale sous l'influence des hormones gonadotropes.

Etiologie.

Fréquence :

C'est une cause relativement rare de puberté précoce, surtout si l'on s'en tient aux cas vérifiés, et plus rare que chez le garçon, bien que la puberté précoce soit moins fréquente chez celui-ci.

Dans la statistique de Bing, Globus et Simon, on note :

— parmi les 104 cas vérifiés : ont une lésion cérébrale = 1 fille sur 76 et 12 garçons sur 28.

— parmi les 440 cas purement cliniques, 28 filles ont une histoire neurologique sur 338, et seulement 23 garçons sur 102.

Enfin, dans leur revue générale de 1941, Weinberger et Grant (108) analysent 17 cas de tumeurs de la région hypothalamique, dont 3 filles et 14 garçons.

Causes :

Elles sont très diverses : tumorales, compressives, inflammatoires.

1° *Tumeurs pinéales* : Les cas en sont très peu nombreux.

Fernandez (39), dans sa thèse dé 1935, ne retrouve que 3 observations de macrogénitosomie d'origine pinéale chez la fille. Encore sont-elles discutables : l'une (Nicolai) n'a pas reçu de confirmation anatomique. Les deux autres concernent des fillettes de 10 et 11 ans, cette dernière ne présentant qu'une pilosité pubienne et un certain développement des seins.

Ford et Guild (41), en 1937, n'ont retrouvé dans la littérature qu'*un seul cas de pinéatome vérifié*, associé à la puberté précoce, et, de même, Bing, Globus et Simon, sur leurs 21 tumeurs pinéales, accompagnées de puberté précoce, n'ont qu'une seule fille de 9 ans, ayant pour seuls symptômes de précocité sexuelle, une pilosité pubienne, axillaire et faciale... Cependant Taylor et Schaeffer (101) en 1943, citent deux autres cas, et Uddenberg un autre (104).

On retrouve dans toutes les observations des lésions importantes des tissus cérébraux avoisinants, et en particulier, de l'hypothalamus. Comme nous l'avons dit, les tumeurs épiphysaires ne sont qu'une cause indirecte de puberté précoce, qui peut n'apparaître qu'après l'apparition de l'hydrocéphalie, fréquente et précoce dans ces tumeurs.

2° *Tumeurs de la région hypothalamique* : Ce sont les plus intéressantes au point de vue pathogénique.

Weinberger et Grant, en 1941, en réunissent 17 cas (3 filles et 14 garçons) dont la majorité, bien localisée, atteignait la *partie postérieure* du plancher du 3e ventricule, et épargnaient l'épiphyse. Les tubercules mamillaires étaient fréquemment atteints ou détruits.

Il faut y ajouter l'observation de Bronstein, Mavrelis et Luhan (14) (1942), ce qui fait au total 4 observations de tumeur hypothalamique chez la petite fille, accompagnées de puberté précoce.

Dans l'observation de Clark (24) (1938), il s'agit d'une petite fille réglée depuis l'âge de 6 mois. A l'âge de 4 ans, elle présentait tous les caractères d'une femme à sa maturité. La taille était de 23 cm. supérieure à la normale. A certains égards, elle témoignait d'une certaine précocité mentale, marquée par « certains caractères sexuels secondaires d'ordre psychique ». La biopsie ovarienne montre *la présence de follicules mûrs et de corps jaunes*. La mort à 6 ans, d'une infection streptococcique permit une autopsie qui montra la présence d'une *tumeur de l'espace inter-pédonculaire attachée aux tubercules mamillaires et siégeant entre eux et le tuber*. Il n'y avait pas d'hydrocéphalie. L'épiphyse était intacte.

Bailey, Buchanan et Bucy (4) (1939) présentent le cas d'une fillette de 9 ans, dont les seins avaient grossi à 7 ans et dont les poils pubiens étaient apparus à 8 ans. Elle n'était pas réglée, mais elle présentait un visage plus mûr que son âge, des seins volumineux et une épaisse toison pubienne. Sa diurèse était comprise entre 900 et 1500 cc. Le métabolisme basal était diminué, entre — 15 et — 26. Il s'agissait d'un cranio-pharyngiome emplissant le 3e ventricule et l'espace interpédonculaire, avec compression de l'hypophyse.

L'enfant de Gross (1940) (52) avait été menstruée à 19 mois en même temps que les seins augmentaient de volume. A 2 ans, la pilosité vulvaire et pubienne fait son apparition. La petite fille mesure 96 cm. la croissance osseuse est accélérée. On note de plus obésité, oligurie et hypertension. L'intelligence est normale. Il y a un excès d'œstrogènes dans l'urine, correspondant à l'excrétion d'une femme normale A l'encéphalographie, les 4 ventricules sont augmentés, 3 petites masses nodulaires se projettent sur la partie postérieure du 3e ventricule. Exploration. Mort. A l'autopsie, la tumeur est un hamartome (production ectopique de tissu cérébral formé par une erreur de développement) partant du plancher du 3e ventricule et le remplissant. Le corps pinéal est normal.

Par ailleurs, l'hypophyse et les surrénales sont normales. Il

existe des follicules mûrs dans l'ovaire et une hyperplasie de l'endomètre.

Enfin, la 4e observation (1942) est reproduite plus loin (Obs. VIII). Soulignons quelques-uns de ses traits principaux : chez cette petite fille de 22 mois, réglée et porteuse de caractères sexuels secondaires, on ne put retrouver aucune trace d'atteinte cérébrale, à tous les examens.

Mais elle succomba à une affection intercurrente et l'autopsie permit de découvrir non, un néoplasme, mais une sorte de protrusion de tissu cérébral à la *base du tuber* bien encapsulée par la méninge et de même structure que le tuber, et siégeant juste *en face de l'espace intermamillaire*, l'épiphyse apparaissant normale. La lésion est baptisée malformation, déplacement de tissu cérébral ou bamartome.

Cette dernière observation, comme celle de Clark, sont particulièrement bien localisées dans la région critique : partie postérieure de l'hypothalamus, zone intermamillo-tubérienne. Dans l'une comme dans l'autre, fait intéressant, la lésion ne fut découverte que parce que l'enfant succomba accidentellement d'une infection intercurrente, alors que l'atteinte centrale était restée muette jusque-là.

Notons enfin que, dans l'observation de Bronstein, il existait une hypervascularisation de l'éminence médiane (portion du tuber à laquelle s'attache la tige hypophysaire) et une certaine hyperplasie des cellules éosinophiles de l'hypophyse, dont on sait qu'elles seraient responsables de la production des hormones gonadotropes. Cette observation est donc particulièrement démonstrative.

3° *Hydrocéphalie.* Elle intervient vraisemblablement par compression de la région infundibulaire. Nous en trouvons signalés 9 cas. Fernandez en relève 6 observations :

La première est de 1825, citée par Krabbe : fille hydrocéphalique depuis la naissance, réglée à 6 ans, avec une pilosité pubienne et des organes génitaux développés. Mort à 8 ans 1/2. A l'autopsie, énorme hydrocéphalie..

Krabbe lui-même, en 1922, examine une femme qui a été réglée à 8 ans et a eu, au cours d'une épidémie, à 4 mois, une « inflammation du cerveau » suivie d'une augmentation de volume du crâne.

Castex et Malamud (22) (1922) : fillette ayant eu, à 8 mois une poussée fébrile suivie d'hydrocéphalie. A 8 ans, apparence adulte des caractères sexuels primaires et apparition des caractères sexuels secondaires. La selle turcique est élargie, les épiphyses précocement soudées. Déficit intellectuel.

Salvador Burghi (18) (1923) : cas analogue après une hydrocéphalie consécutive à un épisode fébrile à l'âge de 6 mois.

Gareiso et Marotta (45) (1928) : fille de 11 ans dont les caractères sexuels secondaires sont apparus à 10 ans en même temps que des seins et des organes génitaux de femme adulte, et un développement corporel rapide. Hydrocéphalie progressive de 8 mois (épisode convulsif avec hyperthermie) à 5 ans.

Enfin Moniz et Lima (71) (1932) : hydrocéphalie congénitale ou de la première enfance. Crises convulsives à 4 ans. A 6 ans, affaiblissement mental, mais en même temps, développement corporel avec apparition de poils pubiens et axillaires et hypertrophie mammaire. La menstruation apparaît à 9 ans 1 2.

Ajoutons une 7e observation, celle de Schlesinger (95) (citée par Forg et Guild). Il s'agit d'une méningite postérieure basilaire survenue à l'âge de 4 mois, et suivie d'hydrocéphalie. A 7 ans, commence la croissance des seins. L'enfant est examinée à 8 ans 8 mois. Le développement sexuel a progressé, mais il n'y a pas de menstruation. Examen neurologique : atrophie légère, spasmodicité des membres inférieurs, déficit mental. Selle turcique normale.

Enfin Taylor et Schaeffer citent deux observations de Dorf et Schapiro (35) (1937).

Tous les cas que nous venons de relater s'accompagnent d'un syndrome neurologique à type spasmodique, et d'un déficit mental plus ou moins considérable.

4° *Encéphalites* : La puberté précoce a été signalée comme pouvant succéder à des processus inflammatoires divers : méningite, méningo-encéphalite syphilitique ou tuberculeuse, encéphalite épidémique, encéphalites des maladies infectieuses.

Les trois cas que nous avons trouvé sont relatés par Ford et Guild. Deux furent observés par eux-mêmes (Obs. IX et IX *bis*) et un autre par Boenheim en 1927.

Tous trois étaient secondaires à une encéphalomyélite de la rougeole.

5° *Encéphalopathies* : Citons l'observation si intéressante de Garcin, en 1939, d'une macrogénitosomie précoce chez une fillette, avec syndrome de Foerster, dont on trouvera le résumé dans l'observation X.

En résumé, les lésions du système nerveux central provoquant la puberté précoce, sont essentiellement :

— des tumeurs à point de départ dans la région postérieure du plancher du 3e ventricule ou envahissant secondairement cette région ;

— des processus (tumeurs, hydrocéphalies) comprimant la région hypothalamique postérieure ;

— des processus inflammatoires lésant cette même région.

Certains cas peuvent être d'ailleurs d'interprétation nosologique délicate.

Syndrome clinique.

Il comprend un syndrome de macrogénisotomie précoce et des signes associés dépendant de la lésion du système nerveux central :

1° *La puberté précoce* se manifeste par un développement sexuel prématuré, harmonieux et complet : hypertrophie des organes génitaux et des seins, pilosité pubienne et axillaire, menstruation. Elle s'accompagne d'une *hypersomie*. L'accroissement de la taille est rapide, l'ossification prématurée, et comme ailleurs, la précocité de croissance a pour conséquence ultérieure, la relative brièveté des membres et une taille définitive au-dessous de la normale.

2° *Signes associés*. Ce sont :

a) Des signes d'*hypertension intracranienne* secondaires à la tumeur ;

b) Des signes de *localisation*.

Les symptômes de localisation *infundibulaires* : diabète insipide, hypersomnie, adiposité, troubles de la régulation thermique, sont inhabituels dans les formes localisées, car ils sont liés à une atteinte de la partie *antérieure* de l'infundibulum, et sont plus volontiers associés à une hyposexualité.

Les syndromes neurologiques de voisinage varient avec la direction et le degré de l'extension tumorale.

Les troubles oculaires peuvent témoigner d'une localisation pinéale : *syndrome de Parinaud* et modifications pupillaires par lésions des tubercules quadrijumeaux. Mais on peut également observer un *syndrome chiasmatique* avec hémianopsie latérale homonyme, qui, on le sait, est signe d'une tumeur de la région hypophysaire. *La stase papillaire* témoigne seulement de l'hypertension intracranienne. Notons la possibilité de divers symptômes secondaires au développement tumoral : auditifs, pyramidaux (s. de spasmodicité, Babinski), cérébelleux, voire extrapyramidaux ou thalamiques ;

c) Quant à l'*état psychique*, on sait que Frankl Hochwart le décrivait comme précocement développé. En fait, le niveau mental est normal ou témoigne, fréquemment, d'un degré plus ou moins accusé de déficit intellectuel. Dans certains cas, on note des troubles du comportement (Obs. IX et IX *bis*) qui peuvent prendre le type des modifications psychiques propres à la puberté.

On évitera de faire une ponction lombaire si on suppose l'existence d'une hypertension intracranienne. Si elle est pratiquée, un certain degré d'hypertension liquidienne ou une hyperalbuminose pourront mettre sur la voie d'une tumeur.

Il sera plus intéressant d'essayer de la localiser par la *ventriculographie*, bien que souvent (Obs. VIII) elle reste absolument négative.

Formes cliniques.

Nous n'insisterons pas sur les *formes étiologiques* déjà envisagées en détail.

Mais parmi les *formes symptomatiques*, il en est une qui mérite que l'on s'y arrête plus en détail, et que nous décrirons ici, bien qu'aucune preuve patente de son origine cérébrale n'ait été apportée jusqu'ici. Mais elle présente des symptomes si divers qu'il paraît difficile de l'expliquer autrement que par un mécanisme d'ordre neurologique.

Il s'agit du **curieux** *syndrome d'Albright*, connu en France par les publications de Mondor (70), et par la thèse de Mlle Damiens, inspirée par lui (28).

Ce syndrome a été isolé par ALBRIGHT et ses collaborateurs en 1937 (2). Beaucoup plus fréquent chez la fillette que chez le garçon, il comprend trois éléments :

— des lésions osseuses à prédominance unilatérale, à type d'ostéite fibreuse ;
— des zones de pigmentation cutanée prédominant du même côté ;
— un dysfonctionnement endocrinien, traduit par une puberté précoce avec troubles de la croissance.

1° *Les lésions osseuses* se manifestent d'ordinaire par des fractures pathologiques à répétition qui attirent l'attention. La palpation révèle une hypertrophie osseuse diffnse ou localisée, touchant souvent le crâne et les maxillaires. Aux membres, l'os paraît soufflé ou bombé, parfois incurvé. La radiographie révèle un aspect pseudo-kystique de l'os avec perte de la trabéculation normale. Les os sont parsemés de taches claires de taille variable, avec parfois des zones plus denses ; l'ombre osseuse peut même être irrégulière avec des ombres plus ou moins denses, en « colonne de fumée ».

Les lésions sont disséminées. On ne constate aucune décalcification d'ensemble, comme dans la maladie de RECKLINGHAUSEN.

L'évolution des lésions montre leur tendance extensive atteignant d'abord un membre inférieur, puis le membre supérieur et le thorax du même côté, s'étendant au crâne avant de se bilatéraliser.

Histologiquement, il s'agit d'une ostéite fibro-kystique ;

2° *La pigmentation anormale* consistant en mélanodermie répartie en taches brunâtres, sans atteinte des muqueuses, ni des phanères. Elle est remarquée précocement, à la naissance ou dans les premiers mois ;

Comme les lésions osseuses, elle prédomine d'un côté et touche surtout les fesses, les cuisses, les lombes.

3° *La précocité sexuelle*, des plus nettes, apparaît parfois très tôt : à 3 mois, 6 mois, 9 mois et le plus souvent vers l'âge de 7 ans. Elle réalise le tableau habituel et s'associe là encore avec une poussée rapide de croissance suivie d'un arrêt précoce de

développement. La taille reste petite, et, par exemple, ne dépasse pas 1 m. 46 ou 1 m. 34.

Le développement intellectuel est souvent retardé ;

4° *Les examens spéciaux* ne sont pas démonstratifs dans leurs résultats : calcémie et phosphorémie sont normales, la phosphatase et le cholestérol augmentés.

Les hormones gonadotropes urinaires ne sont pas modifiées. Quant à la folliculine, signalons que Mac Cune trouva, à 7 ans, le taux normal de l'adulte et Albright 21 Unités-rat.

Le métabolisme basal est normal ou augmenté.

Ce syndrome est intéressant :

— parce qu'on le rencontre surtout chez la fille,

— parce qu'il apparaît de fréquence croissante, un nombre non négligeable de cas étant retrouvé dans la littérature de ces dernières années,

— parce qu'il réclame pour explication une lésion nerveuse centrale, sur laquelle on ne sait d'ailleurs exactement rien.

Diagnostic.

Il se pose dans deux ordres de cas bien différents :

1° Tantôt, la puberté précoce succède à un épisode neurologique bien caractérisé, ou s'associe avec des lésions évidentes : tumeur diagnostiquée, hydrocéphalie, encéphalite manifeste au décours de laquelle apparaissent les premiers signes de prématuration sexuelle, etc... ;

L'origine de la puberté précoce ne fait là pas de doute.

2° Devant un syndrome de puberté précoce dont la cause n'apparaît pas évidente, il est de règle de rechercher la lésion centrale par tous les moyens d'investigation en notre pouvoir : ponction lombaire, examen oculaire (champ visuel, fond d'œil), radiographie du crâne et de la selle turcique et même encéphalographies, enfin recherche des antécédents d'encéphalite. Ces recherches peuvent se montrer révélatrices. Dans bien des cas, elles restent négatives et l'on est autorisé à écarter l'hypothèse d'une origine cérébrale.

Or, l'observation VIII nous montre qu'une petite malformation cérébrale peut passer complètement inaperçue puisque sa

découverte fut purement fortuite. Et l'on peut se demander avec Bronstein, si elle n'aurait pas été compatible avec une longévité normale et un silence symptomatique persistant.

Dès lors, ne peut-on imaginer que toute puberté précoce qui ne fait pas sa preuve étiologique relève d'un ordre de faits comparables ? On pourrait également supposer qu'un certain nombre de cas sont secondaires à une encéphalite de l'enfance plus ou moins fruste, dont on sait avec quelle facilité elle peut passer inaperçue dans le jeune âge.

Il serait sans doute abusif d'aller trop loin dans cette voie. Uddenberg n'hésite cependant pas à invoquer, de façon qui paraît manquer à l'excès de bases valables, un processus neurologique à l'origine du cas qu'il présente (Obs. XXII). Constatant l'existence d'une certaine hypotonie musculaire avec fatigabilité, il signale que ce signe a été décrit par Sjobring comme propre à son « encéphalite bénigne chronique » (mild chronic encephalitis) attribuée à l'influence répétée des infections banales de l'enfance. Cette concordance paraît à Uddenberg une indication à considérer cette « encéphalite » comme une cause possible. Il s'empresse d'ailleurs d'ajouter que si on ne l'admet pas, il ne reste qu'à classer le cas dans la puberté précoce essentielle, qu'il considère comme un diagnostic d'exclusion.

C'est donc, pour conclure, avec celle-ci, c'est-à-dire avec le « type constitutionnel » que se pose le diagnostic des pubertés précoces d'origine cérébrale. Dans les deux cas, il s'agit d'une puberté authentique et complète, harmonieuse, avec ovulation. L'enquête étiologique peut rester entièrement négative, malgré l'existence d'une lésion nerveuse centrale, et s'il serait abusif d'attribuer à une lésion ignorée de ce type les nombreux cas que nous étudierons au chapitre suivant, il n'est pas impossible que, parfois, un tel mécanisme soit en cause.

L'évolution est, malgré tout, le meilleur juge.

Physio-Pathologie.

Qu'il s'agisse d'une puberté en tous points semblable à la puberté normale, c'est ce que montrent bien les *biopsies ovariennes* (cas de Clark et Obs. VIII) qui prouvent qu'il y a non seulement maturation folliculaire, mais encore lutéinisation. C'est ce que prouvent encore les *dosages d'hormones sexuelles* dans les

urines, qui révèlent des chiffres nettement augmentés, mais dans les limites des quantités trouvées chez une femme normale, lesquels peuvent varier selon la période considérée, entre 50 et 600 U. I. d'œstrogènes par 24 heures. A titre d'exemple, voici les différents chiffres, tout à fait comparables, trouvés par Gross : 12, 36, 175, 270, 324, 405, 648, U.I. de folliculine par jour.

Cela suggère l'intervention, provocatrice de la puberté précoce, des hormones gonadotropes sous l'influencee d'un mécanisme libérateur d'origine hypothalamique.

Ce mécanisme pourrait également être en cause dans le déclanchement de la puberté normale comme nous l'avons dit au chapitre I. L'étude en est donc doublement intéressante.

Suivant les lignes générales de l'excellent exposé de Weinberger et Grant dans les Archives of Internal Medecine de 1941, nous envisagerons successivement le rôle de l'hypophyse et la régulation des mécanismes sexuels hypothalamo-hypophysaires.

Rôle de l'hypophyse dans la puberté précoce.

On se souvient que, dès 1927, Smith provoquait une puberté prématurée chez des rats impubères par implantation d'hypophyse antérieure, suivi par Aschheim et Zondek qui, en 1928, séparaient les deux gonado-stimulines.

Il semble que la production de ces hormones doive être attribuée aux cellules éosinophiles.

Or, l'on sait déjà (Novak, Ford et Guild, Weinberger et Grant y insistent) qu'il n'existe aucun cas de précocité sexuelle associée à une tumeur de l'hypophyse. Ces derniers signalent cependant que Cushing aurait remarqué une certaine exaltation des caractères sexuels dans certains cas d'acromégalie qui, on le sait, est dû précisément à un adénome éosinophile. Bronstein notait également une certaine hyperplasie des cellules éosinophiles chez sa malade (Obs. VIII).

Ces faits, conjointement aux constatations anatomo-cliniques et aux faits expérimentaux que nous allons exposer, semblent montrer la nécessité d'un intermédiaire diencéphalique et suggérer que les lésions de l'hypothalamus peuvent exciter le lobe antérieur à libérer de grosses quantités de substances gonadotropes, provocatrices des phénomènes pubertaires prématurés.

La puberté précoce résulte donc d'un *hyperfonctionnement*

hypophysaire, produit pathologiquement avant l'heure par des *influences hypothalamiques* s'exerçant sur le lobe antérieur.

Régulation des mécanismes hypothalamo-hypophysaires.

Elle pose le problème de l'existence des centres sexuels et de leur localisation, ainsi que des relations hypothalamo-hypophysaires.

1° *Localisation des centres sexuels hypothalamiques.* — Les expériences font appel à des techniques d'ablation d'une part, de stimulation d'autre part.

On sait que la lapine n'a normalement une ovulation qu'après la copulation, ce qui suggère un mécanisme nerveux agissant probablement par libération des hormones pituitaires. On a pu produire cette ovulation par excitation du sympathique cervical, ce qui tend à prouver que l'impulsion pourrait se transmettre par le système sympathique.

Les expériences de Giedosz (49) (1938) pour imparfaites qu'elles soient, sont en faveur de l'existence d'un centre sexuel. Si l'on injecte à des lapines pendant deux jours 40 mgr. de luminal et 100 unités-rats d'hormone gonadotrope, les animaux témoins (ne recevant pas de luminal) présentent des hémorragies étendues au niveau des ovaires, réaction très atténuée chez les animaux au luminal, dont on sait l'action élective sur le diencéphale.

L'auteur, en conclusion de ces expériences, suppose « l'existence de certains centres actifs sur les glandes endocrines dans cette partie du système nerveux central à laquelle est liée l'hypophyse ».

De manière plus précise, on a constaté que la stimulation électrique de l'hypothalamus de la lapine provoque l'ovulation (Haterius et Derbyshire, *American Journal of Physiology*, 1937), Harris (54), la même année, l'obtient même par excitation de la partie postérieure de l'hypothalamus.

A l'opposé, Dempsey et Rioch (32) ont montré, en 1939, que chez l'animal, le rut survit aux sections cérébrales passant en avant des corps mamillaires et est aboli par les sections postérieures à ce plan. Cela est à rapprocher des idées localisatrices identiques suggérées par les faits anatomo-cliniques, bien qu'il y ait entre les deux ordres de faits, une apparente contradiction, puisque dans ce dernier cas, la destruction de cette région entraîne l'exaltation des phénomènes sexuels.

De même, Brooks (*Am. J. Physiol.*, 1937), montre que l'activité d'accouplement du lapin persiste après décortication, mais disparaît si l'on ajoute à celle-ci l'ablation des bulbes olfactifs. Or, l'on sait que les corps mamillaires sont un relai important du système olfactif.

Signalons enfin les travaux de Dey (34) (discussion de l'observation de Bronstein) (15), qui opère des destructions hypothalamiques localisées chez le cobaye. Les lésions de la partie antérieure pourraient prévenir la sécrétion de l'hormone de lutéinisation: l'utérus grossit, les ovaires contiennent des follicules, mais pas de corps jaunes. Par contre, les lésions détruisant l'éminence médiane du tuber abolissent le cycle ovarien et provoquent l'atrophie de l'utérus et des ovaires. L'hormone de maturation folliculaire manque chez ces animaux.

Il ne s'agit pas de lésions hypophysaires, car le cycle n'est altéré ni par les seules lésions pituitaires directes détruisant au moins les 2/3 du parenchyme du lobe antérieur, ni même par la section de la tige pituitaire à sa sortie de l'hypothalamus.

Dey suppose donc que, dans la régulation des fonctions gonadotropes de l'hypophyse, l'hypothalamus joue un rôle important, la partie antérieure concernant l'élaboration de l'hormone lutéinisante, et l'éminence médiane, celle de l'hormone de maturation folliculaire.

Cette éminence médiane jouerait un rôle important dans la médiation de ce contrôle entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Et Dey considère comme très significatif que dans l'observation présentée, l'éminence médiane soit décrite comme « hyperplasique et hautement vascularisée. »

Pour Weinberger (même discussion), il faut distinguer :

— les lésions de la *partie antérieure* de l'hypothalamus dont les conséquences sont hyposexualité et atrophie gonadale, interféreraient avec un mécanisme qui normalement sert à exciter la sécrétion hypophysaire,

— et les lésions de la *partie postérieure*, provoquant *hypersexualité et hypertrophie gonadale*, détruiraient en effet, un mécanisme qui sert ordinairement à inhiber l'activité de l'hypophyse.

La *puberté précoce* résulterait donc de la *destruction d'un méca-*

nisme inhibiteur, hypothèse plus vraisemblable que d'imaginer une action stimulante des lésions par irritation.

2° *Connexions hypothalamo-hypophysaires.* Elles sont encore objectivées par des expériences sur la lapine. Chez cet animal, le coït provoque une excitation émotionnelle qui entraîne la sécrétion des gonado-stimulines hypophysaires et l'ovulation. En effet, cette ovulation est supprimée par l'hypophysectomie associée à la décérébration faite moins d'une heure après le coït. De plus, l'ovulation provoquée par l'excitation électrique du cerveau est abolie par section de la tige hypophysaire moins d'une heure après la stimulation.

Les lapines dont on a sectionné la tige hypophysaire n'ovulent plus et ne sont pas fécondables, bien qu'elles restent en œstrus permanent, faute de facteur lutéinisant par suite de la suppression du contrôle nerveux supérieur de la sécrétion de ce facteur.

Ainsi l'ovulation chez la lapine nécessite la sécrétion hypophysaire et un intermédiaire diencéphalique. Elle est supprimée par l'interruption des connexions hypothalamo-hypophysaires.

Nature des connexions : on en a décrit plusieurs sortes :

— nerveuses, d'ordre parasympathique, qui se feraient dans les deux sens. Elles sont discutées ;

— vasculaires ;

— endocrino-nerveuses et endocrino-humorales, se faisant par neurocrinie et hydrencéphalocrinie.

Dans le cas qui nous occupe, le mode de transmission est direct, nerveux ou indirect, par intermédiaire neuro-humoral. Quoi qu'il en soit, l'existence des connexions reste indiscutable.

Cependant, les faits ne sont pas si simples. Il n'est pas certain que cette hiérarchie soit toujours respectée, qui va des centres hypothalamiques aux organes génitaux en passant nécessairement par l'hypophyse.

L'expérience de Dandy est à ce point de vue intéressante par son caractère exceptionnel : pendant une intervention exploratrice chez une jeune femme, il sectionne la tige hypophysaire. Aucune tumeur ne fut découverte. Par la suite, la malade conserva des règles régulières et eut deux enfants.

Ceci tend à prouver que l'antehypophyse avec ses connexions hypothalamo-tubérales, peut continuer ses fonctions sexuelles

même une fois la posthypophyse séparée de l'hypothalamus, ou bien même que, dans certaines conditions, l'hypothalamus peut assurer certaines fonctions dévolues à l'antehypophyse.

Ainsi, l'existence de centres sexuels hypothalamiques agissant par l'intermédiaire de l'hypophyse, paraît bien prouvée.

Conclusions.

Pour résumer ce long exposé, un certain nombre de points paraissent aujourd'hui bien établis (Weinberger et Grant) :

1° *L'épiphyse ne joue aucun rôle* dans le développement sexuel. Les pinéalomes n'agissent que par l'intermédiaire de l'hypothalamus ;

2° *La puberté précoce secondaire à des processus cérébraux est un syndrome hypothalamique* par son origine ; c'est la variété rare des désordres sexuels dont la variété fréquente et inverse est la dystrophie sexuelle avec hypogénitalisme.

La partie postérieure de l'hypothalamus, centre sexuel, contient les mécanismes de contrôle du rut, de l'accouplement et de l'ovulation chez l'animal, dans une zone qu'atteignent souvent les *tumeurs* responsables de puberté précoce.

Celle-ci peut encore être secondaire à des *lésions inflammatoires ou compressives* atteignant cette partie postérieure du 3e ventricule.

3° C'est également un *syndrome hypothalamo-hypophysaire* ; l'hypothalamus en effet, en relation fonctionnelle avec l'antehypophyse, contrôle la sécrétion des hormones gonadotropes, par transmission nerveuse ou neuro-humorale.

La puberté précoce est due à la destruction d'un centre ou mécanisme hypothalamique normalement *inhibiteur*, par l'intermédiaire de ces connexions hypothalamo-hypophysaires, de la sécrétion d'hormones gonadotropes.

Pourquoi la puberté précoce secondaire aux tumeurs cérébrales est-elle *plus fréquente dans le sexe masculin* ? Peut-être parce que ce dernier répondrait mieux à l'hypersécrétion pituitaire à cause du développement plus précoce de ses glandes génitales (Weinberger). Cette hypothèse cadre mal avec la fréquence du type constitutionnel chez la fillette.

Observation VIII

(Bronstein, Luhan et Mavrelis, *Am. J. Dis. Child.*, août 1942) [15].

L'enfant, née le 1er mars 1939, entre à l'hôpital, en décembre 1940, avec le diagnostic de tumeur cortico-surrénale. L'enfant était bien portante jusqu'au soir précédant son admission, lorsqu'elle présenta un écoulement de sang rouge par le vagin. Elle continua à perdre du sang, avec quelques caillots de temps en temps.

La mère remarquait que les seins de l'enfant avaient grossi, sans doute depuis la naissance, et qu'il existait une pilosité vulvaire.

Née à terme, l'enfant pesait 2 kgr. 950 à la naissance. Alimentation et croissance sans histoire. Elle a sa première dent à 5 mois, se tient assise à 7 mois, et marche à 10 mois. C'était le seul enfant de parents jeunes, américains d'origine polonaise.

Aucun antécédent morbide, endocrinien ou autre, dans la famille. L'enquête, dirigée sur l'histoire sexuelle des parents et de leur famille, ne révélait aucun cas semblable chez aucun parent vivant ou mort.

Le développement mental était normal, sauf quelque difficulté à parler, attribuée au bilinguisme familial.

Les parents n'avaient rien remarqué au point de vue comportement, intérêt sexuel ou masturbation.

Examen :

Fille de 22 mois, bien développée et bien nourrie, pas d'obésité ; lèvres charnues. Elle est bien proportionnée et les traits saillants de son aspect physique sont l'hypertrophie des seins et la pilosité vulvaire.

L'examen du gynécologue montra, au toucher rectal sous anesthésie (seconal), une masse librement mobile à droite, un ovaire gauche palpable, mais de taille normale, et un utérus nettement augmenté de volume pour l'âge.

L'examen neurologique ne révéla rien d'anormal. Pas de vomissements. Pas de troubles de la marche. Ni céphalée, ni autres signes d'hydrocéphalie. Fond d'œil normal. Développement dentaire d'un enfant de 3 à 4 ans. Pouls, température et respiration : normaux.

Les urines, recueillies après ingestion de liquide, pour examens hormonaux, trois jours de suite, représentaient 400 cc., 350 cc. et 700 cc.

La tension artérielle fut prise deux fois, l'enfant se débattant, et monta à 14-10 et 13-9.

Taille : 88 cm. Poids : 12 kgr. 700.

Hauteur du vertex au pubis : 49 cm. ; du pubis au sol : 39 cm

Diamètre bis-acromial : 13 cm.

Circonférence cranienne (occipito-frontale) : 48 cm. 5.

Tour de poitrine (au niveau des mamelons) : 51 cm.

Circonférence de l'abdomen (à hauteur de l'ombilic) : 46 cm.

Examens spéciaux :

Sang :

Hématies	4.390.000
Hémoglobine	75 %
Leucocytes	8.200
Polynucléaires	36 —
Lymphocytes	60 —
Mononucléaires	3 —

légère poïkilocytose et hypochromie modérée.

Urines : normales.
Réaction de Kahn : négative.
Intra-dermo-réaction de Mantoux (au 1/1.000) : négative.

Examen chimique du sang :

Cholestérol	1,92
Azote non protéique	0,30
Créatinine	16 mgr.
Calcium	102 mgr. 5
Phosphore	67 mgr. 5
Acide ascorbique	18 mgr.
Glycémie (à jeun)	0,60
Hyperglycémie provoquée (2 gr. 20 de dextrose) : à jeun	0,71
après 30 minutes	0,59
après 1 heure	0,70
après 1 h. 1/2	0,75

Créatinine urinaire : rien de particulier.

Hormones urinaires : hormone gonadotrope et œstrogènes : absence. Pas de prégnandiol (plusieurs spécimens d'urines pendant quarante-huit heures).

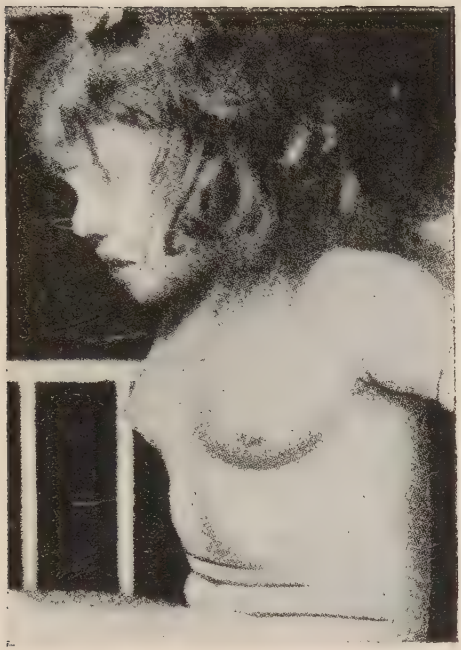
Radiographie du crâne : pas d'anomalie, mais la céphalométrie radiographique montrait l'avance du développement de la mâchoire surtout, mais aussi de la voûte, des sinus et du squelette facial.

Radiographies du poignet : légère précocité du développement carpien.

Urographie intraveineuse : normale.

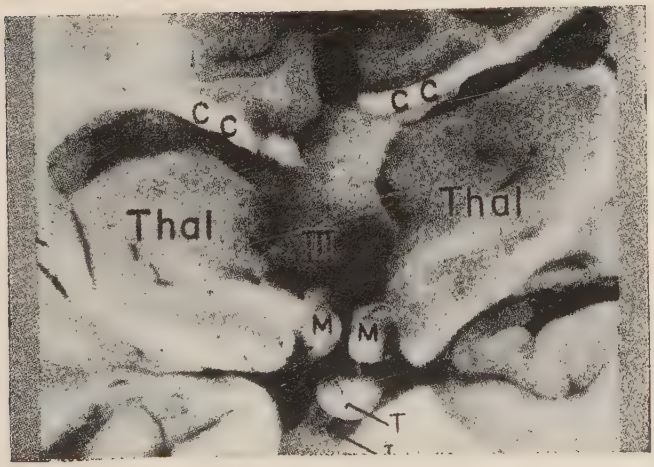
Evolution :

On pratiqua une laparotomie exploratrice, en se fondant sur les données du toucher rectal qui paraissait suggérer une tumeur de la granulosa.



Obs. VIII

Aspect physique



Pièce anatomique

CC : corps calleux. Thal : thalamus.
III : 3e ventricule. M M : tubercules mamillaires
T : formation anormale pseudo-tumorale.
T : infundibulum.

Toutefois la possibilité d'une atteinte de l'appareil hypothalamique était fortement envisagée.

L'intervention ne révéla aucune tumeur, pas plus au niveau des ovaires que des surrénales ou d'une autre partie de l'abdomen. On pratiqua des biopsies des deux ovaires.

Après la convalescence, une encéphalographie gazeuse fut pratiquée. Le système ventriculaire et sous-arachnoïdien était bien visible, y compris les citernes pontiques interpédonculaire et chiasmatique, et les images en étaient normales.

La malade sortit de l'hôpital après ces examens, mais revint quelques jours plus tard avec les symptômes d'une méningite dont elle mourut dix-neuf jours après.

Autopsie :

Corps bien développé. Pilosité génitale et axillaire. Clitoris augmenté de volume.

Les seules altérations notables, en dehors des organes génitaux internes, concernaient le cœur et les gros vaisseaux. Le cœur pesait 100 gr. Ventricule gauche : 11 mm. Ventricule droit : 2 mm. Artère pulmonaire : 40 mm. ; aorte : 36 mm. On notait quelques plaques hyalines et graisseuses au niveau de la tunique interne des deux vaisseaux : une dans l'artère pulmonaire, plusieurs dans l'aorte, surtout dans la région supra-valvulaire. Endocarde épaissi et d'un blanc crayeux.

Poids des divers organes (en grammes) :

Thymus	4
Thyroïde	4
Rate	50
Foie	650
Pancréas	40
Les deux surrénales	8
Les deux reins	100

L'utérus mesurait 4 cm. 5 sur 3 cm. et 1 cm. Sa paroi avait 8 mm. d'épaisseur, de consistance ferme.

Endomètre lisse, de 1 mm. d'épaisseur.

Vagin : replis étroits de la muqueuse.

Col utérin : court et lisse, orifice utérin externe dilaté, de 4 mm. de diamètre.

Trompes : extrémités nettement fibreuses, rouge pourpre, parois minces et muqueuse lisse.

Ovaires : portion restante : 1 cm. de diamètre, ferme, quelques petits kystes de 2 mm. de diamètre.

Le cerveau fut enlevé et placé dans une solution de formol après que l'on eût constaté la présence d'exsudats méningés à la base.

Cerveau fixé : aspect hyperémique des méninges qui semblent

contenir une quantité excessive de liquide, mais sont partout transparentes.

A la base, les méninges sont épaissies et contiennent une substance farineuse et granuleuse, qui estompe les limites du moteur oculaire commun, de la protubérance et de l'angle ponto-cérébelleux. Des sections successives à travers le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet ne révélèrent aucune modification importante, si ce n'est une légère dilatation du système ventriculaire, les granulations des méninges basilaires et une petite formation tumorale à la partie médiane, près de l'infundibulum. Epiphyse macroscopiquement normale.

A la base, dans la région du tuber cinereum, juste en arrière de l'infundibulum, se trouve une masse de 4 mm. de diamètre environ, médiane, arrondie, d'un blanc crayeux et brillant, qui, à première vue, semble représenter une fusion des corps mamillaires. Mais une nouvelle section en couronne montra la présence des corps mamillaires juste derrière cette protubérance tissulaire, qui, elle-même, apparaît différente d'eux comme couleur et consistance.

Examens histologiques :

Cerveau. — L'examen histologique montre la présence d'une leptoméningite purulente (surtout basilaire) marquée par un exsudat contenant des polynucléaires, de nombreux macrophages arachnoïdiens, quelques histiocytes et une considérable prolifération fibroblastique. On trouva aussi une ventriculite, accusée par des infiltrations périvasculaires de cellules rondes, de polynucléaires et même de plasmocytes, sous la surface de l'épendyme. Dans certaines régions, telles que le plancher du 4e ventricule, les infiltrations cellulaires s'étendent au tissu cérébral lui-même.

La tranche mince sectionnée à travers la région hypothalamique, et contenant la formation en forme de tubercule, ressemblant aux corps mamillaires fusionnés, fut incluse dans la paraffine et coupée en série.

Cette sorte de tumeur consistait en tissu cérébral contenant des cellules ganglionnaires, des cylindraxes et très peu de fibres myélinisées (près de la surface), le tout entouré d'un stroma névroglique riche en capillaires. Dans de nombreuses sections, elle était complètement entourée par sa propre enveloppe méningée, mince et inflammatoire ; dans les coupes faites à travers sa portion caudale la formation était juxtaposée avec un pédicule étroit et infundibuliforme, situé au-dessus d'elle. Cette tige avait la structure histologique normale de la portion nerveuse de l'hypophyse, composée de tissu glial entourant une étroite lumière centrale bordée de cellules épendymaires, sauf près de son apparente jonction avec la masse tumorale : là, la tige devenait rudimentaire, et la connexion était réduite à une bande méningée. Il est vraisemblable que ce pédicule était lié au tuber cinereum, mais, malheureusement,

certaines coupes de la partie moyenne manquaient et on ne put confirmer son origine.

Les cellules ganglionnaires de la formation pseudo-tumorale étaient réparties en groupes inégaux ; la majeure partie appartenait à des formes de petite taille, pyramidales ou unipolaires, sans substance de Nissl ; on put cependant, dans quelques cellules de taille moyenne, pyramidales ou multipolaires, reconnaître des corps de Nissl. Ces cellules ganglionnaires se montraient altérées (sans doute en raison de la méningite) et de plus n'étaient pas arrivées à maturité. On notait d'ailleurs cet aspect de cellule ganglionnaire altérée par une affection aiguë dans les régions de voisinage de l'hypothalamus.

Il était souvent difficile de distinguer ces cellules ganglionnaires de cellules gliales altérées également notées.

Les noyaux névrogliques étaient pour la plupart du type astrocyte ou microglie et l'on retrouvait, par la coloration de Holzer, un riche réseau de fibres gliales dans certaines régions de cette formation anormale.

De façon générale, l'aspect histologique de la masse pseudotumorale ressemblait à la structure corticale primitive du tuber cinéréum. Il faut se demander s'il s'agit d'un gangliogliome, d'une hétérotopie du tuber ou d'un hamartome.

L'absence de croissance envahissante et désordonnée, et la prédominance de la névroglie sur les cellules ganglionnaires milite contre un ganglioneurome.

L'enveloppe complète par la méninge, et la surface lisse et régulière de la formation ne vont pas avec son interprétation comme pseudohétérotopie (dans le sens d'une déformation mécanique *post mortem*).

A bien des égards, cette anomalie hyperplastique peut être considérée comme un hamartome (dans le sens de la définition d'Albrechts).

Les coupes à travers l'éminence médiane (cette partie de l'hypophyse nerveuse de structure purement gliale, située sur le plan médian du plancher du 3e ventricule, et de laquelle s'échappe la tige hypophysaire) montrent une zone riche en cellules, comprenant des cellules allongées, bipolaires et présentant, sous la surface épendymaire, un processus d'infiltrations inflammatoires périvasculaires. L'aspect général de cette région suggère un état hyperplasique de l'éminence médiane.

Hypophyse. — Fixée par le formol, incluse dans la paraffine et colorée selon une méthode spéciale.

De nombreuses coupes montrent des groupes de cellules éosinophiles, dans un terrain de cellules chromophobes. La majeure partie des cellules basophiles sont immédiatement au-dessous de la capsule, tandis que les cellules éosinophiles se trouvent dans la portion centrale de la glande. Les cellules sont boursouflées et granuleuses et les vaisseaux interstitiels dilatés et congestifs.

Le compte des trois types de cellules montra :

60 % d'éosinophiles ;
30 % de cellules basophiles ;
10 % de cellules chromophobes.

Le lobe postérieur de la glande ne montrait aucune altération.

Cœur. — Péricarde épaissi. Fibres musculaires gonflées et hypertrophiées, cytoplasme granuleux sans striation distincte. Noyaux ovales, ayant la forme d'un baril. Augmentation légère et modérée de tissu fibreux interstitiel, surtout autour des vaisseaux, et aussi, par endroits, entre les fibres musculaires. Pas de dépôt graisseux.

Seins. — On trouve des groupes glandulaires entourés d'un stroma de fibres collagènes onduleuses. Hyperplasie très marquée de l'épithélium glandulaire, certains montrant une dilatation kystique marquée, la lumière contenant des débris amorphes.

Peau. — Au niveau des grandes et petites lèvres, hyperkératose modérée avec congestion des capillaires et des vaisseaux sanguins sous-cutanés. Légère infiltration de cellules rondes près de la couche des cellules basales.

La peau des régions pubienne et axillaire montre une hyperkératose légère, et de nombreux follicules pileux et glandes sébacées.

Utérus. — La paroi est composée de faisceaux entrelacés de fibres musculaires lisses et de fibrocytes avec des vaisseaux sanguins interstitiels dilatés et congestifs. Stroma endométrial légèrement œdémateux, avec faible infiltration de cellules rondes. Un petit nombre de glandes sont tortueuses. Quelques débris amorphes à la surface de la muqueuse.

Ovaires. — Ils montrent de nombreux follicules primordiaux entourés d'un stroma fibreux, avec vaisseaux sanguins interstitiels dilatés et congestifs. On note un petit nombre de petits kystes folliculaires bordés par un épithélium cubique.

Les coupes des biopsies faites au cours de l'intervention étaient semblables.

Diagnostic anatomique :

1. Méningite purulente basilaire à pyocyaniques.
2. Anomalie hyperplasique (hamartome ?) de la région hypothalamique.
3. Précocité sexuelle avec hypertrophie des seins, des grandes et petites lèvres et de l'utérus.
4. Une hyperplasie relative des cellules éosinophiles (?) du lobe antérieur de l'hypophyse.
5. Hypertrophie cardiaque avec dilatation des cavités droites et sclérose de l'endocarde.
6. Pilosité pubienne et axillaire.

7. Œdème du foie, des reins et du myocarde.
8. Congestion passive du foie, des reins et de tous les lobes pulmonaires.
9. Hyperplasie infectieuse de la rate.
10. Légère infiltration conjonctive du pancréas.
11. Ablation chirurgicale partielle des deux ovaires.
12. Cicatrice de laparotomie ancienne.

L'intérêt de cette observation repose dans les faits suivants :

Le diagnostic se pose entre une tumeur de la granulosa de l'ovaire et une atteinte de la région hypothalamique.

Les biopsies ovariennes sont négatives au point de vue tumoral. D'autre part, il n'y a aucun symptôme attirant l'attention vers le cerveau : pas de signes d'hypertension intracranienne avant l'encéphalographie gazeuse, qui se montre normale.

La decouverte d'une masse d'apparence tumorale dans la région hypothalamique est purement l'effet du hasard et serait normalement passée inaperçue. On peut se demander quel aurait été l'avenir, et si cette formation anormale n'aurait pas été compatible avec une longue survie, voire une longévité normale.

Le problème intéressant est de savoir si cette anomalie cérébrale est simplement accidentelle, ou si elle est la cause de la puberté précoce. Il est intéressant de remarquer que la lésion, petite et remplissant en bien des points, les conditions expérimentales, siège juste en avant et au-dessous des tubercules mamillaires. Or, dans tous les cas vérifiés de précocité sexuelle, avec lésion hypothalamique, le plancher du 3e ventricule était atteint directement ou indirectement ; mais surtout, les cas où la lésion était relativement petite atteignaient justement la région médiane entre l'infundibulum et les tubercules mamillaires.

Observation IX

(F. R. Ford et H. Guild, *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* Cas n° 1, 1937) [41].

Encéphalite de la rougeole avec somnolence pendant trois semaines chez une fille de 6 ans 1/2. Déficit mental et troubles du caractère évidents lors de la guérison, bientôt suivie de crises convulsives répétées. Développement de caractères sexuels secondaires quatre mois après le début de la maladie.

Fille de 10 ans, amenée à l'hôpital le 9 octobre 1936 pour convulsions et troubles du comportement, datant de la rougeole contractée à l'âge de 6 ans 1/2.

Rien à signaler au point de vue naissance et première enfance. Diphtérie à 3 ans, varicelle à 6 ans. Elle était, lorsque la rougeole interrompit ses études, à la tête d'une classe de 55 enfants.

Six mois après son entrée à l'école, en mars 1933, l'enfant contracta la rougeole, d'une forme qui ne semblait pas particulièrement sévère, quand, le septième jour, elle eut une élévation thermique, avec convulsions et état grave. Les trois semaines suivantes, elle resta dans un état de somnolence et lorsqu'elle en sortit, elle apparut dans un état d'arriération mentale, que sa mère qualifiait en ces termes : « elle était comme un petit bébé qui viendrait de naître à nouveau ».

Elle fit quelques progrès, mais présenta des troubles du comportement et les crises convulsives se répétèrent tous les deux ou trois mois.

En juillet 1933, quatre mois après le début de la rougeole, à 6 ans et 11 mois, ses seins se développèrent rapidement et une pilosité pubienne et axillaire apparut.

Elle commença à être réglée à 9 ans 1/2 et cette menstruation continua avec de faibles irrégularités depuis lors.

L'examen montre une fille bien portante de 10 ans, légèrement plus grande que la moyenne de son âge. Agitée et distraite, elle riait et parlait d'une voix aiguë. Ses caractères sexuels étaient bien développés. Pas d'autre anomalie physique, examen neurologique négatif. Examen mental : quotient intellectuel : 61.

Observation IX *bis*

(Foro et Guild, *ibid.* Cas n° 2).

Encéphalite de la rougeole avec somnolence prolongée, amaurose et paralysies extensives chez une fille de 9 ans. Guérison rapide des paralysies. Persistance de la névrite rétrobulbaire. Les troubles du caractère étaient déjà évidents. Le développement sexuel commença trois mois après le début de la maladie.

Fille de 9 ans, qui contracta la rougeole le 31 décembre 1933. Maladie peu grave jusqu'au 2 janvier, l'exanthème commençait à pâlir et la température à tomber. Mais le jour suivant, l'état s'aggrava, avec élévation thermique et délire, avec lequel apparurent des mouvements choréiformes violents et généralisés.

Le jour suivant, état de stupeur profonde, avec trismus, rétention d'urines nécessitant le sondage.

La stupeur persiste une semaine ou davantage et fut suivie d'une somnolence qui dura environ un mois. La malade fut pendant ce temps nourrie par gavage. Lorsque cet état de stupeur s'atténua, il apparut que les membres et les muscles bulbaires étaient partiellement paralysés. L'enfant semblait complètement aveugle. Dès la cinquième semaine, la jambe gauche, puis le bras gauche retrouvèrent leurs mouvements, suivis rapidement du côté droit et des muscles bulbaires.

Dès mars, l'enfant pouvait faire quelques pas et pouvait se servir

de ses mains pour se nourrir elle-même. La parole était très altérée.

La vision était réapparue, mais très réduite, puisque l'enfant ne pouvait reconnaître ses parents.

En avril, l'état était bien meilleur, la parole était nette et la marche presque normale.

C'est alors que les seins commencèrent à grossir rapidement, en dépit du fait qu'elle avait juste 10 ans. La menstruation survint peu de semaines plus tard. L'enfant se masturbait souvent.

Examen à l'hôpital le 5 mai 1936. Grande fille de 10 ans, nerveuse et irritable, mais d'intelligence normale, voire supérieure à la moyenne.

La puberté était avancée, avec poils pubiens et axillaires. Les seins étaient du type adolescent, avec des mamelons à pointe aiguë.

Pupille droite légèrement plus grande que la gauche, et réagissant un peu moins vite à la lumière.

Acuité visuelle : 1 à gauche, 1/4 à droite, de ce côté gros scotome central. Les deux papilles présentaient une décoloration du segment temporal, plus marquée à droite. Rien d'autre à noter à l'examen neurologique.

En février, acuité visuelle à droite : 2/5. Scotome de moins grande taille. Comportement meilleur, plus calme, et plus serviable.

Seins plus gros et plus proches de leur maturité, mais encore adolescent, plus pointus qu'arrondis.

La menstruation se maintenait régulièrement.

Observation X

Macrogénitosomie chez une fillette au cours d'une encéphalopathie infantile avec syndrome de Foerster initial.

MM. Raymond Garcin, André Varay et Hadji Dimo ont présenté le 30 mars 1939 à la Société de Neurologie de Paris, une fillette de 8 ans 1/2 suivie par eux depuis l'âge de 3 ans, chez qui, à 6 ans 1/2 étaient apparus des signes de prématuration sexuelle (abondante toison pubienne, épaisses touffes axillaires, développement modéré des seins) accompagnant une nette poussée staturale.

De l'observation, non encore publiée jusqu'ici, les auteurs nous ont communiqué les traits essentiels que nous rapportons ci-dessous.

Accouchement normal. Née en décembre 1930, l'enfant est bien portante jusqu'à l'âge de 9 mois. A cette époque, apparaissent des

poussées de température avec mâchonnement, en même temps la mère a l'impression que l'enfant est plus molle, quand on veut la mettre en position assise, la tête tombe sur le côté. A 11 mois, apparition de convulsions ; à 1 an, apparition d'un strabisme interne de l'œil gauche. A ce moment, la mère signale une tendance à un sommeil anormalement prolongé, d'où il est difficile de tirer la malade.

A 3 ans, les auteurs voient l'enfant et notent :

1° Une grosse arriération mentale. L'enfant ne paraît s'intéresser aucunement au monde extérieur, ne paraît rien comprendre ; elle reconnaît toutefois ses parents, et paraît contente lorsqu'elle les voit. Elle ne peut articuler que « papa », qu'elle disait déjà d'ailleurs à 1 an.

2° Un tableau de myatonie. Hyperextensibilité des muscles. Impossibilité de maintenir une contraction statique : la tête pend passivement, entraînée par la pesanteur, quelle que soit la position donnée au corps.

3° Des mouvements choréiques de la main droite, un état d'instabilité de la tête.

4° Aucun signe d'hypertension intracranienne. Liquide céphalo rachidien normal.

5° Les réflexes cutanés plantaires donnent une flexion du gros orteil. Les réflexes tendineux sont normaux, hormis les achilléens qui ne peuvent être mis en évidence.

6° Aucune initiative motrice, à part quelques mouvements de grattement et de la mise de la main à la bouche.

Les deux années suivantes, on voit apparaître une certaine amélioration de l'hypotonie et sa mise en évidence se heurte à des mouvements actifs. Il y a une légère récupération, mais l'enfant ne peut rester assise et encore moins tenir debout. Gros tremblement statique avec instabilité choréiforme des membres supérieurs. On peut mettre en évidence les réflexes achilléens non trouvés auparavant. L'examen du fond d'œil montre une rétinite pigmentaire diffuse, du type observé chez les enfants anormaux, anomalie de structure non améliorable et incompatible avec une vision normale (Dr Lagrange). Aucun signe de syphilis chez le père et la mère. Cette enfant est venue cinq ans après le mariage. Seul enfant.

En mai 1937, à l'âge de 6 ans 1/2, apparition d'un duvet sur la région pubienne qui, rapidement, se transforme en une toison épaisse. Apparition de poils sous les aisselles. Les seins commencent à se développer. Etat psychomoteur inchangé. Taille 1 m. 09.

En mars 1939, à 8 ans et 3 mois, le développement des poils pubiens et axillaires est important, les seins se sont encore développés, mais de façon modérée. La toison pubienne, épaisse, est celle d'une femme adulte. A noter que la vulve n'a pas un développement aussi hypertrophique, bien que les grandes lèvres soient anorma-

lement développées. Pas de menstruation. Taille 1 m. 22. Poids 21 kgr. 500.

Cette poussée staturale est harmonieuse par ailleurs. A noter une cypho-scoliose, bien que l'enfant soit toujours au lit. L'arriération intellectuelle est toujours marquée. Aucun progrès depuis 1934 : ne parle pas, ne comprend rien, reconnaît son père et sa mère, porte tout ce qu'elle a à la bouche. Ne peut tenir assise, mais tient sa tête qui est alors animée d'oscillations. Reste le plus souvent inerte dans son lit, avec quelques mouvementss d'agitation. Elle dort beaucoup trop le jour. Sommeil anormalement profond d'où la mère n'arrive pas à la tirer. Crises de type comitial, soit de raidissement avec perte de conscience, ou au contraire crises de « dissolution du tonus » avec perte de conscience : « l'enfant devient comme un chiffon », selon l'expression de la mère.

Fond d'œil : même aspect. Radiographies du crâne. Pas de signe d'hypertension, pas de signes d'hydrocéphalie.

Les auteurs soulignaient la rareté d'un syndrome de macrogénitosomie au cours du syndrome cérébral atonico-astasique de Foerster. L'absence de tout signe d'hypertension intracranienne, comme l'absence de toute hydrocéphalie vraisemblable donne à penser qu'un processus inflammatoire ou dégénératif est responsable du double syndrome observé chez cette fillette, la même encéphalopathie ayant engendré le syndrome de Foerster comme le syndrome de prématuration sexuelle.

Aucune nouvelle de cette enfant depuis 1939.

Conclusion.

Nous pouvons envisager, dans le cas de Danielle, la possibilité d'une cause cérébrale, assez minime pour ne s'extérioriser par aucune manifestation notable ; les caractères cliniques et hormonologiques de notre observation sont en harmonie avec cette puberté authentique que réalisent les lésions hypothalamiques, et qui peut se passer de tout signe accessible à nos moyens d'exploration.

Cependant, l'absence de toute raison positive de nous rallier à l'origine centrale, aussi bien à l'examen qu'à l'étude des antécédents, ferait de ce diagnostic une pétition de principe dont l'unique base serait une conception pathogénique bien définie : l'origine hypothalamique de toute puberté précoce vraie chez la fille. Cette conception reste de toute manière discutable.

CHAPITRE VI

LA PUBERTÉ PRÉCOCE ESSENTIELLE

Elle représente à la fois *le plus commun* et *le plus pur* des syndromes de précocité sexuelle de la petite fille.

La puberté précoce essentielle, réunissant les cas où aucun facteur étiologique valable n'a pu être mis en évidence est considérée par la plupart des auteurs comme un *diagnostic d'exclusion*. De fait, ne devra-t-on s'y arrêter qu'après avoir éliminé toutes les causes possibles, au premier plan desquelles, nous l'avons vu, sont les tumeurs endocriniennes ou cérébrales.

Cette négativité de tous les procédés d'exploration, jointe à un certain nombre de critères cliniques, hormonologiques et d'évolution, permettent néanmoins d'isoler, en réunissant les cas de ce genre, un type particulier de précocité sexuelle : *la puberté précoce constitutionnelle* qui entraîne le pronostic favorable et l'abstention thérapeutique.

Définition. Fréquence.

C'est en quelque sorte une puberté normale survenue avant l'heure.

« Les patientes de ce groupe, dit Novak (77), développent « simplement les phénomènes d'une puberté parfaitement nor- « male à un âge anormalement précoce, omettant tout ou par- « tie de leur enfance, et sautant d'un bond de l'enfance à la « puberté ».

Il n'est pas étonnant que devant ce tableau où rien ne manque de la puberté, ni l'ovulation, ni la possibilité d'insémination, le terme constitutionnel ait été prononcé. Novak l'adopte pour faire de son « type constitutionnel » le plus fréquent de tous. Il en donne pour preuve à titre d'exemple, qu'il a relaté 3 cas de

umeurs de la granulosa, dont aucun ne faisait partie de sa propre pratique, tandis qu'il publie 9 cas de type constitutionnel (Obs. XII à XX) dont 6 personnels.

Rappelons que dans la statistique de Bing, Globus et Simon, sur 414 cas de puberté précoce chez la fille, 310 n'avaient pas de cause apparente.

Binet (7) cite 6 cas. Mlle Feydit (38) donne 11 observations. La fréquence exacte est difficile à fixer, car les divers observateurs ont usé de critères différents de précocité ou n'ont pas procédé à des investigations suffisantes. De plus, de nombreux cas ont pu n'être pas relatés. Nous réunissons nous-même 12 observations, ayant pour la plupart une solide base nosologique.

Étude clinique.

Les caractéristiques en sont simples : ce sont celles de la puberté normale. Seule, la date diffère, et l'on convient, nous l'avons dit, prenant la menstruation comme date critique de la puberté, de prendre comme limite extrême de la normale l'âge de 9 ans.

La naissance et la première enfance ne donnent lieu à aucun incident particulier. Mlle Feydit fait remarquer que les signes de maturité précoce apparaissent dès la naissance : poids élevé, gonflement des seins, voire déjà pilosité pubienne, et menstruation apparaissant très tôt, souvent dans la première année.

Ces caractères ne nous ont pas frappés dans les observations que nous avons reproduites. Il faut noter cependant que Danielle pesait 4 kgr. à sa naissance. Il en était de même de la petite fille d'Uddenberg (104) (Obs. XX).

L'hypertrophie mammaire est ordinairement la première en date. Parallèlement, les *organes génitaux* se modifient : la vulve se développe, se ferme, change d'orientation, grandes et petites lèvres augmentent de volume, le clitoris proportionnellement.

La pilosité pubienne apparaît aux grandes lèvres, puis au pubis, et se développe selon le type féminin. La pilosité axillaire est nettement plus tardive.

La menstruation peut être la première à attirer l'attention des parents. D'abord peu abondante, limitée à quelques taches sanguinolentes pendant 2 ou 3 jours, le saignement se reproduit en plus grande abondance les mois suivants.

De même, qu'au cours de la puberté normale, la menstruation n'est pas forcément régulière d'emblée, et des périodes aménorrhéiques peuvent être notées, comme dans l'observation XVI et la nôtre.

Fait capital, cette menstruation s'accompagne d'ovulation, contrairement à la menstruation des tumeurs ovariennes qui est du type hyperfolliculinémique. Les biopsies ovariennes ont bien établi ce fait (Obs. XII, XIII et XV).

Certes, l'ovulation n'est pas forcément commencée quand la menstruation apparaît (de même que dans la puberté normale et les premiers cycles sont souvent dépourvus d'ovulation (biopsie ovarienne de l'obs. XX), mais celle-ci finit par s'installer, de sorte qu'insémination et grossesse sont possibles.

L'apparence est ici encore celle d'une femme en miniature. Le corps prend une forme générale féminine, reins cambrés, bassin élargi. C'est l'aspect d'une jeune fille à la puberté, mais de petite taille.

Le toucher rectal montre l'existence d'un gros utérus de taille pubertaire, mais ne montre l'existence d'aucune tumeur ovarienne. Parfois cependant un ovaire est fonctionnellement plus gros que l'autre (Obs. XII, XIII, XV, XXII).

Mais il ne s'agit pas seulement de *précocité sexuelle*, mais d'une précocité intéressant *le corps dans son ensemble* : *la précocité de croissance* est ici constante et s'accompagne d'un développement prématuré du squelette.

La taille s'accroît plus rapidement qu'il n'est normal pour l'âge, et l'enfant est nettement plus grande que les enfants de son âge. On se souvient, par exemple, que Danielle, à 3 ans 10 mois, est grande comme une fille de 7 ans 1/2 et à 5 ans 1/2 a la taille d'une enfant de 11 ans. De 4 ans à 5 ans 1/2, la taille s'est accrue de 15 cm., au lieu de 9 cm. normalement.

Les points d'ossification apparaissent plus tôt : dans notre observation, à 3 ans 10 mois, l'aspect radiologique du carpe correspond à l'âge de 7 à 8 ans ; à 5 ans 1/2, l'image est celle d'un poignet de 11 ans. Le développement osseux correspond donc non à l'âge de l'enfant, mais à sa taille. La petite fille de Decourt, Laplane et Béclère (31) (Obs. XXI) possède à 9 ans 1/2 le degré d'ossification d'une fille de 15 ans. Cependant ici, la taille est normale pour l'âge : 1 m. 25, mais il est à prévoir qu'elle ne s'accroîtra plus beaucoup.

En effet, après une flambée de croissance qu'objective l'avance de l'ossification, et qui rappelle la poussée prépubertaire, *l'accroissement de la taille s'arrête plus tôt que chez les enfants normaux*, la soudure des cartilages de conjugaison se faisant de manière précoce. Elle est achevée au coude chez l'enfant que nous venons de citer.

La conséquence est que la *taille définitive* est généralement *inférieure à la moyenne*, par suite de cette *tendance des os longs à s'arrêter dans leur croissance.*

Decourt a insisté sur ces troubles de la croissance. Individualisant le « *nanisme brachymélique avec acromicrie* » c'est-à-dire un amoindrissement de la taille dû essentiellement au raccourcissement des membres, avec petite taille des extrémités ; il remarque que, lorsqu'on observe ce syndrome, une apparition précoce de la puberté est souvent retrouvée dans les antécédents. Avec Guillemin (30), en 1943 Decourt cite l'exemple d'une femme de 31 ans, qui ne mesure que 1 m. 37, et dont les mains et les pieds sont si menus qu'on dirait d'une enfant de 8 à 10 ans. La malade a été menstruée régulièrement depuis l'âge de 9 ans. Sa croissance s'est, selon ses dires, arrêtée à l'âge de 12 ans, dont elle a sensiblement la taille.

L'insuffisance de la taille est due essentiellement à la brièveté des membres, qui porte aussi bien sur les membres supérieurs que sur les membres inférieurs. Membres et extrémités sont trop petits par rapport à la taille, et plus encore par rapport au tronc.

Or, on a vu que, pendant la période prépubertaire, la poussée de croissance est due surtout à l'allongement des membres. Les auteurs pensent donc que les membres ont cessé de s'accroître vers 9 ans, lors de l'installation des règles, et que le tronc a continué de s'accroître de 9 à 12 ans.

De même, chez l'enfant de l'observation XXI, on peut prévoir que l'accroissement des membres ne sera plus désormais que très faible et que la taille définitive sera très inférieure à la normale.

Une autre observation est rapportée, en 1943, par de Sèze et Houdart (33), où les règles s'étaient installées à 8 ans et où la taille ne dépassa pas 1 m. 34.

Cependant, ce n'est pas toujours le cas. Ainsi, l'enfant observée par Léri et Leconte, qui dès 3 mois manifestait une crois-

sance anormale, et mesurait 131 cm. à 6 ans, avec une ossification correspondant à sa taille, avait déjà à 9 ans, 155 cm. et une ossification de 17 ans. Dentition et développement intellectuel étaient par contre, retardés.

Mais, dans l'ensemble, la précocité de la puberté s'associe d'ordinaire à un certain degré de *brachyskélie*.

Tels sont les troubles habituels de la croissance, troubles n'affectant pas *la dentition* qui, là encore, suit son cours habituel, correspondant non à la taille, mais à l'âge de l'enfant.

Il en est de même du *développement intellectuel*. Le niveau mental reste celui de l'âge réel. C'est le cas de Danielle en particulier.

On note parfois cependant quelques *troubles du comportement* et du caractère qui se font volontiers dans le sens pubertaire : c'est ainsi que, chez Danielle, nous avons relevé d'abord quelque tendance à l'opposition en même temps qu'une coquetterie marquée, puis l'apparition d'une timidité anormale avec des goûts au-dessus de son âge pour « le ménage et la toilette ». L'apparition d'un certain *intérêt sexuel* est également inconstant. Novak signale que, dans certains cas, la petite fille manifeste du « goût pour les garçons » (fond of the boys) selon les remarques de sa mère.

Mlle Feydit montre, dans son observation XVII, une petite fille de 8 ans, réglée à 4 ans, mesurant 133 cm. et, fait particulier, ayant presque terminé sa 2e dentition. L'intérêt sexuel s'était éveillé avec la menstruation et, à 8 ans, elle avait eu des rapports sexuels fréquents (une trentaine) avec son cousin âgé de 32 ans, d'où grossesse suivie d'avortement.

La petite fille d'Uddenberg (Obs. XXII), par contre, ne manifeste aucun intérêt pour les garçons, et se montre même particulièrement enfantine dans ses manières.

Les examens habituels du sang et des humeurs donnent des résultats normaux. Le métabolisme basal est augmenté (Obs. XXII) ou diminué (Danielle).

Evolution.

Elle est favorable ; le développement de l'enfant se poursuit normalement, avec les anomalies de croissance que nous avons décrites. Et lorsque l'âge normal de la puberté survient, plus

rien ne distingue la jeune fille des autres adolescentes. L'apparition précoce de la menstruation n'empêche pas la vie génitale de se poursuivre dans les limites normales. On cite souvent le cas d'une femme (Obs. XIV de Mlle Feydit) réglée à l'âge de 30 mois et très régulièrement menstruée jusqu'à l'âge de 53 ans ; elle était en parfaite santé, de petite taille (4 pieds 4 pouces) et était toujours réglée, sans aucun signe annonciateur de la ménopause. On a cité cependant des cas de ménopause prématurée (25 ans par exemple).

Le seul accident de cette évolution est la grossesse précoce. En plus du cas que nous avons cité, Mlle Feydit en reproduit 2 observations : l'une chez une petite fille de 9 ans, réglée à 2 ans (1751) l'autre d'une fille réglée à 1 an et accouchant à 10 ans d'un enfant viable de 7 mois 3/4 (1824). Binet évoque un cas de grossesse à 9 ans avec naissance d'un enfant de 4 kgr, et l'exemple d'une mère et d'une fille faisant toutes deux une grossesse précoce, la première étant ainsi grand'mère à 22 ans.

Plus précocement encore, Novak cite le cas de Naudesco : fille réglée à 3 ans, grossesse à 6 ans et celui de Chaschinsky et Jerschow (23) (1933) d'une grossesse à terme à 6 ans également.

Mais le cas le plus précoce est celui de Lina Medina, jeune péruvienne, « la plus jeune mère du monde », qui mena sa grossesse à terme à l'âge de 5 ans et 8 mois (Escomel, 1939) (1). Elle était née le 27 septembre 1933 et c'est le 14 mai 1939 que l'enfant fut extrait par césarienne. Il pesait 2.700 gr. et était bien portant ainsi que la jeune mère. Celle-ci était réglée depuis l'âge de 8 mois. A 4 ans, elle avait des seins développés et des poils sur le mont de Vénus. Les proportions du corps étaient un peu fortes et l'ossification un peu avancée.

C'était l'avant-dernière de 8 enfants. On ne sut pas qui était le père, l'enfant étant un peu arriérée.

Diagnostic.

On l'a vu, il s'agit en vérité, d'un diagnostic d'élimination. C'est dire que toutes les recherches : exploration pelvienne

(1) *Presse médicale* 13 mai et 31 mai 1939.

minutieuse, toucher rectal et palpation abdominale sous anesthésie générale, radiographies des reins, du crâne, des ventricules, restent négatives.

Néanmoins, le diagnostic s'appuie également sur des éléments positifs, fournis essentiellement par les dosages d'hormone dans les urines.

Données hormonales.

Les dosages d'hormones sexuelles fournissent de façon constante des chiffres supérieurs à la moyenne de l'âge, voisins (tout en restant un peu au-dessous) de ceux que l'on observe aux alentours de la puberté, et très inférieurs aux quantités considérables que nous avons vu être la règle dans les tumeurs de l'ovaire à fonction endocrine.

Les résultats publiés concordent sur ce point. Le travail le plus important à cet égard est celui de Nathanson et Aub, dont nous avons déjà reproduit les données moyennes chez les enfants normaux.

Ces auteurs, comparent les résultats des dosages opérés sur les urines de 104 sujets normaux (et dont nous connaissons l'ordre de grandeur) à ceux de 6 cas de puberté précoce chez la fille (auxquels ils joignent 2 cas chez le garçon). Il s'agissait uniquement d' « endocrinopathies fonctionnelles » qui s'insèrent par conséquent dans le cadre du présent chapitre. L'âge s'échelonne entre 4 et 11 ans. Voici, d'après le tableau de Nathanson et Aub les résultats les plus significatifs.

Précisons que les chiffres *d'œstrogènes* sont exprimés en *unités internationales* et établis par le dosage biologique habituel. Les *androgènes*, par contre, s'expriment en *milligrammes d'androstérone* cristallisée, le dosage étant fait par la *méthode colorimétrique*, à l'électro-photomètre. Cette méthode dose globalement l'ensemble des stérols à activité mâle, c'est-à-dire des 17 cétostéroïdes, non pas selon leur activité biologique, mais suivant leur poids total. Cette méthode fournit donc des chiffres beaucoup plus forts, que la méthode biologique. Il faut tenir compte de ce fait avant de juger très élevés les chiffres donnés par Nathanson et Aub.

Age de l'enfant et caractéristiques cliniques	Age d'ossification	Résultats (1) des œstrogènes et androgènes	Chiffres normaux (fille normale de même âge)
4 ans : seins, pilosité pubienne mais pas encore de menstruation	7 ans	Œstrogènes 130 296 Androgènes entre 8 et 9	8 2
7 ans, réglée	7 ans	Œstrogènes 112 à 168 Androgènes 5 à 6	20 4 à 5
8 ans, non réglée	12 ans	Œstrogènes 176 Androgènes 14	Id.
11 ans, réglée	14 à 15	Œstrogènes 150 Androgènes 10	76 10

Retenons de ces chiffres :

— l'augmentation nette, mais modérée, de l'élimination des œstrogènes, qui se tiennent entre les limites fonctionnelles des adolescentes et des femmes normales, tout en leur restant en général inférieures,

— les androgènes sont également augmentés, comme au cours de la puberté normale. Notons que leur augmentation la plus marquée correspond aux cas où la menstruation n'est pas encore apparue.

De ces travaux, les auteurs concluent à une élévation modérée des hormones gonadotropes, des œstrogènes et des androgènes, dont les excrétions approchent des quantités caractéristiques de l'adulte. Selon Nathanson et Aub, les œstrogènes seraient liés plus étroitement au développement sexuel et les androgènes au développement physique et osseux. Et ils montrent que les résultats des dosages hormonaux permettent de distinguer les pubertés précoces fonctionnelles des tumeurs glandulaires où les chiffres sont beaucoup plus élevés.

Les tumeurs surrénales donnent une élévation considérable des 17 cetosteroïdes, moindre des œstrogènes.

(1) Nous n'avons pas reproduit les résultats des titrages d'hormone gonadotropes, l'auteur utilisant uniquement le test de l'ouverture du vagin chez la souris qui, selon le Dr Cheymol, semble être le moins fidèle.

Les tumeurs de la granulosa, une élévation très importante et isolée des œstrogènes.

Dans les deux cas, il n'y a pas d'élévation de l'hormone gonadotrope.

Nous trouvons dans les observations ci-après, des données concordantes :

Kese (58) (Obs. XI) donne 30 Unités-rat d'hormone gonadotrope et 120 unités-souris de folliculine par litre.

Novak donne également des chiffres modérément augmentés de folliculine : 40 Unités-souris (Obs. XII), 20 à 25 Unités-rat (Obs. XV).

Uddenberg (Obs. XXII) fournit des chiffres particulièrement élevés de prolan A (80 U. S.) qui diminuent par la suite (40), mais relativement peu élevés de folliculine (20 à 32 U. S.)

Chez Danielle, les résultats des dosages concordent bien avec les chiffres de base de Nathanson et Aub, et avec ceux de Catchpole et Greulich (21) pour la période prépubertaire normale.

D'autres résultats sont moins significatifs :

Decourt, Laplane et Béclère (Obs. XXI) ne trouvent que 50 U. S. par litre à 9 ans 1/2, mais ils précisent que l'examen a été fait à la veille des règles. Dans les observations XIV et XV la folliculine est en faible quantité.

Dans l'ensemble, les résultats des examens hormonaux sont donc assez significatifs pour que l'on puisse en tirer des conclusions physiologiques, nosologiques et diagnostiques, concernant les caractères de la puberté précoce constitutionnelle, sa place et sa distinction d'avec les autres formes de précocité sexuelle.

L'on peut schématiser en un tableau les principales données des dosages hormonaux en les opposant à ce que nous savons d'eux dans les cas de tumeurs glandulaires.

L'ensemble de ces données est le signe qu'il s'agit bien ici d'une puberté véritable et complète en tous points semblable à la puberté normale.

Celle-ci est confirmée par les *examens histologiques des ovaires* (Biopsies ou ovariectomie au cours de laparotomie exploratrice ou d'autre intervention, examens *post-mortem*). Comme on le verra, dans plusieurs observations ces examens montrent des ovaires pubertaires avec follicules à divers stades de maturation et présence de corps jaunes en dégénérescence.

	Tumeurs surrénales	Tumeurs ovariennes	Type constitutionnel
Œstrogènes	++	+++	+ Elévation modérée Ch. moyens de 100 à 150. U. I. un peu inférieurs à l'excrétion pubertaire
Androgènes	++++	0	+ Elévation moindre que celle des œstrogènes
Hormone gonadotrope	0	0	+ Augmentagion nette, atteignant ou dépassant le chiffre de 20 U. S. donné par CATCHPOLE et GREULICH pour base de l'augmentation pubertaire
Pregnandiol	0	0	+

Citons, en plus de ceux que nous reproduisons plus bas d'après NOVAK, l'examen histologique de l'ovaire de Lina Medina (1), prélevé au cours de l'opération césarienne qu'elle subit, examen fait par CHAVEZ (Lima) qui trouva de nombreux follicules primordiaux et en évolution, à côté de follicules atrésiques, et signale certaines particularités : dans la couche ovigène, l'existence d'ovocytes agminés en groupes de 2 ou 3 ou plus, entourés d'une seule enveloppe de cellules folliculeuses; sur la même couche ovigène, une formation de grosses cellules épithéliales ressemblant à un paraganglion et assimilé par CHAVEZ à une cellule sympathicotrope ou du hile de l'ovaire, qui serait en rapport avec la puberté et la grossesse précoce de l'enfant mère, car ils subissent une forte augmentation, d'après certains, dans ces périodes de l'activité génitale. Il note encore des images de fusion de 2 follicules, d'inclusion d'un petit follicule dans un grand enfin le corps jaune de la grossesse qui présente les caractères régressifs normaux de la fin de la grossesse.

L'auteur conclut : « L'ovaire de Lina **Medina** présente les « caractères de la pleine maturité ; le développement et la dispo- « sition turbulente des processus folliculaires révèlent des effer- « vescences actives des follicules, et, par suite, une impulsion « hormonale qui justifie la rareté du cas. Cependant, on ne peut

(1) *Presse médicale*, 19 décembre 1939.

« préciser le *primum movens*, qui n'est pas dans l'ovaire lui-
« même, mais qu'il faut chercher dans l'interrelation hormo-
« nale, probablement d'origine hypophysaire ».

Tous ces caractères qui assimilent ce type de puberté précoce à la puberté normale, sont également le fait des formes d'origine hypothalamique. Les dosages de Gross, l'examen histologique de l'ovaire de l'observation VIII le montrent bien. Et ceci nous amène à dire un mot du :

Diagnostic différentiel.

Il se pose, non pas avec les tumeurs surrénales où les différences sont trop marquées pour que nous y revenions, mais avec les *tumeurs ovariennes*, qui réalisent un tableau clinique à peu près identique où toutefois les troubles de la croissance sont moins constants. Nous connaissons les arguments d'ordre hormonologique. Mais, en pratique, le diagnostic tourne autour de la découverte éventuelle d'une tumeur de l'ovaire. Volumineuse, elle ne fait pas de doute, mais de petit volume, elle pose des problèmes difficiles. On verra dans les observations ci-après, combien de laparotomies inutiles ont été faites à la recherche d'une tumeur ovarienne que paraissait indiquer l'inégalité de volume des ovaires, et qui, après biopsie, voire annexectomie (suivie dans un des cas, de douleurs pelviennes réclamant une seconde intervention) n'ont révélé qu'un ovaire précocement évolué, mais fonctionnellement normal. S'il s'était agi d'une tumeur de la granulosa, l'on aurait trouvé, nous le savons déjà, une tumeur développée au sein d'un ovaire infantile.

C'est ce que montre encore l'exemple donné par Uddenberg. Dans un cas cliniquement tout à fait comparable au sien, Fischer, trouvant un ovaire de la taille d'un « raisin sec », en pratique l'ablation. Son apparence était normale pour l'âge et histologiquement celle de la puberté sans aucune trace de tumeur.

On se basera donc en pratique :

— sur des examens répétés qui permettent de suivre l'évolution des symptômes pelviens,

— sur les dosages hormonaux.

Quant à l'origine cérébrale, ce sont surtout les lésions, d'ordre tumoral essentiellement, muettes aussi bien cliniquement

qu'à toutes les explorations spéciales, qui posent un problème que nous avons déjà évoqué, problème qui, à la limite est plus pathogénique que diagnostique : la puberté précoce essentielle entre-t-elle dans le cadre des pubertés précoces d'origine centrale ? Devant la fréquence de la forme essentielle qui s'oppose à la rareté des cas où une cause cérébrale a été reconnue, il paraît difficile de croire qu'une telle cause puisse être invoquée dans tous les cas.

Aussi bien, peut-on penser, avec Albright, que les troubles de l'hypothalamus sont la seule cause de la vraie puberté précoce chez la fille (Bronstein).

Et ceci nous conduit à envisager le mécanisme pathogénique de cette forme.

Pathogénie.

Il nous faut chercher une explication homogène pour le mécanisme de la puberté normale, et pour son déclanchement prématuré.

On peut s'en tenir au seul jeu endocrinien, et imaginer au besoin, comme responsable de la précocité, un adénome hypophysaire très petit, infraclinique, puisque l'on sait qu'une tumeur minime peut, sur le plan endocrinien, engendrer de profonds effets biologiques. Mais cet adénome n'a jamais été retrouvé.

On peut, pour expliquer le brusque démarrage de la machine endocrinienne pubertaire, réclamer un mécanisme libérateur d'ordre nerveux, dans la puberté normale, et attribuer la libération prématurée à de minimes lésions vasculaires ou inflammatoires.

Mais la libération hormonale n'est pas tout. Puisque, nous l'avons vu, les taux d'hormones restent généralement au-dessous des excrétions typiques de l'âge pubertaire, encore faut-il que les tissus soient à même de répondre à une incitation aussi modérée. Il faudrait donc invoquer non seulement la mise en jeu prématurée du fonctionnement hormonal, mais encore la sensibilité particulière des récepteurs, l'équilibre entre jeu hormonal et réponse des tissus se produisant de manière à réaliser les phénomènes pubertaires.

D'ou vient la perturbation de cet équilibre, troublant le

rythme même du développement sexuel et parallèlement celui de la croissance ?

C'est un fait qui reste obscur, et qu'il est tentant de chercher à expliquer par un mécanisme plus fondamental.

On peut alors considérer la puberté dans son ensemble comme faisant partie d'un plan sexuel inné et préétabli, porté par les chromosomes ; par suite d'une anomalie du gène le mécanisme pubertaire se déclancherait avant l'heure, provoquant la puberté précoce.

C'est à cette explication que se range Novak et avec lui le *British Medical Journal* dans sa revue générale de janvier 1945, qui insiste sur le côté constitutionnel.

Decourt et Guillemin semblent s'y rallier également. Cherchant à expliquer les troubles de la croissance, ils supposent que l'hyperfolliculinémie possède par elle-même une certaine action sur la croissance, accélératrice d'abord, puis freinatrice, que cette action soit directe sur les cartilages de conjugaison ou indirecte par action sur la fonction somatotrope de l'hypophyse. Mais ces troubles de la croissance sont plus inconstants dans les pubertés précoces hyperfolliculiniques pures, telles que les tumeurs ovariennes les provoquent.

Aussi, ces auteurs invoquent-ils un mécanisme plus complexe où puberté précoce et troubles de la croissance sans interdépendance réelle, ne seraient que les manifestations parallèles d'un même trouble primitif, soit d'origine hypophysaire, soit plutôt correspondant à une anomalie congénitale du développement.

Anomalie dont l'origine, disent Decourt et Guillemin doit être probablement recherché dans un facteur chromosomial.

Nous ne pouvons encore que poser le problème. Mais, désormais, en partant des bases solides qu'offre aujourd'hui la connaissance des syndromes de puberté précoce, l'on pourra dissiper tout à fait l'atmosphère de mystère qui entourait, et entoure encore aujourd'hui en bien des points, la puberté précoce essentielle.

Pronostic et conduite a tenir.

Le pronostic tient en quelques mots : A tous les autres égards, l'enfant est normale et sa santé n'est en rien altérée, avec, pour conclusion : l'abstention thérapeutique est de rigueur.

Il n'est pas question ici d'enlever quelque néoplasme, dont l'extirpation ferait rétrocéder les symptômes, mais simplement de laisser évoluer cette puberté anormalement précoce, qui ne fait subir nul préjudice à la santé de l'enfant. Il est inutile de parler des extraits épiphysaires dont l'inactivité est certaine.

Le médecin se bornera donc à quelques conseils pratiques.

1° Sa tâche sera essentiellement d'ordre *psychologique* vis-à-vis de l'enfant et de ses parents. Ceux-ci, inquiétés par l'apparition de caractères sexuels qui font de leur fille un phénomène, doivent être tranquillisés, et avertis qu'à partir de 12 ans, il n'y paraîtra plus guère.

Quant à la petite fille, elle se doute vite qu'elle est différente des autres enfants de son âge. Elle peut en éprouver un sentiment d'infériorité ou l'impression qu'elle est anormale. Une mère compréhensive, comme le dit Novak, rendra à son enfant un grand service en lui donnant son appui et sa protection pendant ces années difficiles, où la petite fille fait une expérience physiologique un peu lourde pour son âme enfantine ;

2° Le deuxième problème est d'ordre *prophylactique* : protéger l'enfant des inséminations possibles, auxquelles l'exposent son aspect physique et aussi ses tendances sexuelles parfois affirmées déjà. Sur ce point d'attraction sexuelle de part et d'autre, c'est par la mère qu'on aura le plus de renseignements et on fera prendre les mesures utiles.

Observation XI

(Kese, *Ztblt f. Gynäk.*, 1943) [58].

En novembre 1942, nous avons reçu dans la policlinique de notre hôpital (Université de Kolozsvar, Hongrie) une personne venue consulter pour sa fillette, âgée de 3 ans 1/2, dont le développement physique est prématuré. Cette fillette, un premier enfant, est née le 19 mai 1939. Poids de naissance : 3 kgr. 900. Jusqu'à l'âge de 2 ans 1/2 développement normal ; première dent à 6 mois, marche à 13 mois.

A l'âge de 18 mois, on constate un saignement spontané s'écoulant à partir des organes génitaux externes et se poursuivant pendant quatre jours.

Etant donné que l'hémorragie n'a duré que peu de temps et que par ailleurs l'enfant était en bonne santé, les parents n'attribuèrent

pas une grande importance à ce phénomène. C'est seulement après quatre semaines, quand l'hémorragie se manifesta de nouveau, qu'ils ont consulté un médecin.

Ils avaient constaté également un développement exagéré des seins de l'enfant, sans attribuer au cas une importance particulière. Le médecin a prévenu les parents qu'il s'agissait ici d'une véritable menstruation. Les parents ne s'inquiétèrent pas outre mesure, étant donné que l'état général, la santé de l'enfant et son comportement restaient satisfaisants.

Les hémorragies menstruelles avaient lieu toutes les quatre semaines. En même temps, on constata une augmentation constante du poids et un développement corporel rapide.

A l'âge de 3 ans, on voit apparaître un nouveau changement, tout à fait remarquable, dû au développement du système pileux des organes génitaux et au développement encore plus important des seins. C'est cette dernière circonstance qui a décidé les parents à venir nous consulter.

Notons que l'enfant n'a subi aucune maladie infectieuse, ni aucune maladie tout court. Les parents également sont en bonne santé et de constitution normale (le père a 30 ans, la mère 26). Aussi bien dans la famille du père que dans celle de la mère, la menstruation des filles a toujours fait son apparition à l'âge de 12 à 13 ans.

Le cycle de la fille s'était interrompu pendant quelques mois, à une période où la famille a quitté la plaine pour aller habiter à la montagne. Ce fait a contribué à rassurer les parents. Dans le comportement de la malade, on ne constate pas non plus de changements appréciables. Le développement intellectuel de l'enfant correspond à son âge. La petite joue avec des fillettes et ne montre pas d'attirance particulière pour l'autre sexe.

Examen :

Enfant de sexe féminin, mesurant 1 m. 19 et pesant 28 kgr.

L'aspect extérieur est celui d'une jeune fille à l'âge de la puberté. Le corps est du type pycnique.

Le corps et les membres sont bien proportionnés.

Circonférence de l'abdomen à hauteur de l'ombilic : 65 cm.

Circonférence du bassin : 70 cm.

Dimensions du bassin :

Distance des épines iliaques	20 cm.
Distance des crêtes iliaques	22 cm.
Distance inter-trochantérienne	23 cm.

Les seins correspondent à ceux d'une jeune fille de 14 ans, ils ont une consistance glandulaire prononcée, les mamelons sont bien développés et ressortent nettement. Le tissu adipeux est surtout bien développé dans le domaine des seins, sur le ventre et aux hanches. De même, le stade de développement des organes génitaux

externes correspond à celui d'une fillette de 12 à 14 ans : clitoris feminin typique, hymen circulaire, longueur du système pileux : 3 à 4 cm. ; un peu moins fourni que chez une femme adulte, il couvre complètement le pubis et se termine par une limite supérieure horizontale spécifique du sexe. La pilosité axillaire commence à apparaître. La voix est celle d'une enfant.

Toucher rectal : on constate la présence d'un utérus correspondant à celui d'une fillette de 13 ans, en antéflexion ; les régions péri-utérines sont libres.

L'examen physique du thorax et de l'abdomen révèle des organes normaux.

Les radiographies du thorax et des reins ne présentent pas de modifications pathologiques.

Des radiographies du crâne, prises sous différentes incidences, ainsi que celles de la selle turcique ne montrent pas la présence d'une tumeur, fait confirmé par l'absence de certains symptômes aussi bien subjectifs qu'objectifs (examen du fond d'œil et examen neurologique ne révèlent rien d'anormal).

Formule sanguine :

Hématies	4.320.000
Hémoglobine	85 %
Leucocytes	5.600
Polynucléaires	51
Lymphocytes	47
Mononucléaires	2

Vitesse de sédimentation : 1/2 heure : 8 mm. ; 1 heure : 18 mm. ; 2 heures : 35 mm.

Glycémie à jeun : 0 gr. 90.

Hyperglycémie provoquée :

100 gr. par jour de sucre :	0 gr. 97
120 gr. — — :	1 gr. 03

Réactions de Wassermann et de Kahn : négatives.

Urines : réaction acide ; densité : 1.020. Ni albumine, ni sucre, ni pus. L'épreuve de l'indigo carmin montre un fonctionnement rénal normal.

Titrages hormonaux, effectués entre deux menstruations :

120 unités-souris de folliculine par litre ;
30 unités-rat de prolan par litre.

Observation XII

(Novak, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, January 1944. Cas n° 1) [77].

R. R..., âgée de 15 mois, fut examinée pour la première fois à l'hôpital Johns Hopkins, par le Dr Edwards A. Park qui me l'adressa plus tard.

Quand l'enfant avait 6 mois, la mère remarqua une perte blanche par le vagin, qui se reproduisit un mois plus tard, et une fois encore trois mois après.

A ce moment, une augmentation de volume des seins fut notée pour la première fois. Les pertes persistèrent, mais des examens répétés ne montrèrent pas d'infection gonococcique. Il n'y eut pas d'examen médical ultérieur, jusqu'à son admission à l'hôpital, à 15 mois, pour traitement. Il y avait alors des pertes blanchâtres profuses, qui montraient à l'examen de grandes cellules épithéliales, mais pas de pus.

L'examen bactériologique ne montrait qu'une flore mixte de microbes gram positif.

Peu de jours après apparut une hémorragie menstruelle abondante, durant deux jours, se prolongeant pendant deux jours encore par un écoulement réduit à quelques gouttes.

L'enfant était à ce moment une petite juive de 15 mois, jolie et intelligente, légèrement plus grande que la moyenne de son âge : taille 85 cm., poids 9 kgr. 850. Les deux seins étaient modérément augmentés.

Au niveau des organes génitaux, on notait :

Des poils noirs, peu nombreux ; il y en avait de semblables au niveau des aisselles ;
des grandes lèvres bien développées ;
au toucher rectal, l'utérus avait 5 cm. de long, les deux ovaires plus gros que chez un enfant normal, le droit plus gros que le gauche.

Les dosages hormonaux dans les urines (R. T. Frank) montraient les résultats suivants :

40 unités-souris d'œstrogènes ;
de l'hormone gonadotrope en faible quantité.

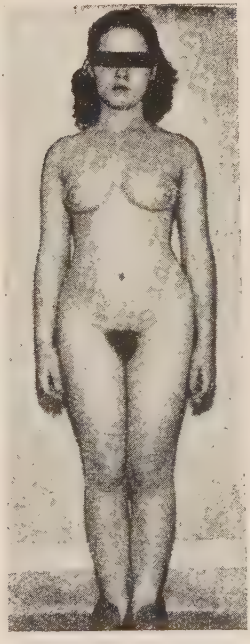
Radiographies : développement osseux correspondant à l'âge. Selle turcique normale.

D'autres examens furent faits, dont un ventriculogramme et ne donnèrent que des résultats négatifs.

Quand l'enfant fut réexaminée le 17 novembre, le développement pubertaire était beaucoup plus avancé. Taille 97 cm., poids

La petite fille de l'obs. XI

15 mois (obs. XII)



9 ans (obs. XIII)

25 pounds (11 kgr. 500). La menstruation s'était répétée, à des intervalles d'à peu près un mois. A l'examen du pelvis, l'ovaire droit restait nettement plus gros que le gauche et la possibilité d'une petite tumeur de la granulosa ne pouvait être éliminée.

L'enfant fut alors admise dans mon service pour intervention exploratrice.

La laparotomie montra des organes pelviens qui avaient l'apparence normale de l'époque de la puberté. Utérus long de 5 cm. 1/2 avec un fond plein et arrondi.

Ovaire gauche, dimensions : 2 cm., 1 cm., 1 cm.

Ovaire droit, nettement plus gros : 2 1/2, 1 1/2, 1 1/2 ; il présentait une légère lobulation apparemment due à la présence de follicules kystiques sous-jacents. La surface d'un follicule avait 1 cm. de diamètre.

A la palpation, on ne sentit aucun néoplasme dans aucun des deux ovaires et une incision de l'ovaire droit ne fut pas plus révélatrice. Remarquant une zone jaunâtre, correspondant à un corps jaune en régression, on fit une biopsie à ce niveau : l'examen histologique confirma qu'il s'agissait bien d'un corps jaune typique en période légèrement régressive.

Les surrénales étaient de taille normale.

Depuis l'intervention, l'enfant fut réexaminée à maintes occasions et se montra toujours bien portante, normalement réglée, sans douleurs. Aucun signe n'apparut, de tumeur de la granulosa, pas plus que d'une autre tumeur endocrinienne. Et cela jusqu'à 10 ans, il y a deux ans, date du dernier examen.

Observation XIII

(Novak, *ibid.* Cas n° 2).

E. M..., âgée de 9 ans, me fut envoyée le 28 avril 1938.

A l'âge de 6 ans, ses seins grossirent, son visage s'arrondit et des poils apparurent au pubis et aux aisselles.

Son apparence génitale, lorsque je la vis, était celle d'une fille d'environ 13 ou 14 ans. Taille : 54 1/4 inches (1 m. 38). Poids : 90 pounds (40 kgr. 500).

Elle était pleine de vivacité et travaillait normalement à l'école, d'après sa mère.

Sa première menstruation datait de l'âge de 7 ans 1/2, les époques s'étant répétées depuis tous les vingt-huit jours ; récemment cependant, l'intervalle s'était raccourci à dix-neuf ou vingt jours, l'écoulement devenant plus abondant.

Les organes génitaux étaient ceux d'une fille normale à la puberté.

L'ovaire gauche, augmenté, était gros comme une noisette : on ne pouvait donc écarter une petite tumeur de la granulosa.

Les examens de laboratoire habituels : résultats normaux. Dosages d'œstrogènes : seulement un peu plus faibles que le taux normal à la puberté.

Radiographies : épiphyses pas encore complètement soudées. Selle turcique normale.

Examen neurologique : négatif.

Indiquée par le gros ovaire gauche, une laparotomie exploratrice fut pratiquée. Elle montra des organes pelviens de développement pubertaire ; l'augmentation de l'ovaire gauche était due à un petit follicule kystique. Une biopsie pratiquée dans une zone d'apparence jaunâtre confirma la présence d'un corps jaune.

Un an après l'intervention, il n'y avait pas davantage trace de néoplasme ovarien et un compte rendu tout récent de la mère montrait l'enfant en bonne santé et normalement réglée.

Observation XIV

(Novak, *ibid.* Cas n° 3).

S. H..., âgée de 9 ans, me fut envoyée le 27 février 1938. Elle était réglée depuis l'âge de 6 ans 1/2, toutes les quatre semaines environ, pendant cinq jours, avec un écoulement modéré et indolore. C'est vers l'époque des premières règles que les seins grossirent et que des poils apparurent aux aisselles et aux organes génitaux. Depuis, les seins sont devenus très gros, et l'enfant a l'apparence d'une fille de 14 à 15 ans.

Examen du pelvis : utérus de taille pubertaire. Ovaires sensiblement plus gros que ceux d'une fille de même âge, le gauche plus gros que le droit.

Excrétion d'hormone dans les urines : plus de 3,3 et moins de 4,4 unités-rat par litre.

Autres examens de laboratoire : négatifs.

Laparotomie exploratrice (à cause de l'ovaire gauche plus gros) : pas de tumeur de la granulosa. L'augmentation de l'ovaire est due à un petit kyste folliculaire.

Pas de corps jaune grossièrement évident.

Biopsie de l'ovaire gauche : follicules à des stades variés de maturation, pas de corps jaune ; il est vrai que l'examen d'une petite portion de tissu ovarien n'exclut pas l'existence de tissu lutéinique en d'autres points.

Observation XV

(Novak, *ibid.* Cas n° 4).

L. F..., âgée de 10 ans, me fut envoyée le 17 janvier 1941. Sa première menstruation datait de l'âge de 4 ans, l'hypertrophie des

seins et l'apparition de poils axillaires et génitaux déjà fournis furent notés vers la même époque. Les périodes menstruelles survinrent régulièrement toutes les quatre semaines, tandis que le visage devenait plein et arrondi.

Elle est d'intelligence normale pour son âge, et sa mère lui trouve « beaucoup de goût pour les garçons ».

A l'âge de 5 ans, on avait opéré l'enfant sur la présomption d'une tumeur de la granulosa et enlevé l'ovaire et la trompe gauches. Cela n'entraîna aucune rétrocession du développement sexuel prématuré.

On ne put conserver les pièces, mais il semble certain que l'examen anatomo-pathologique n'ait révélé aucune tumeur, les coupes étant celles d'un ovaire adulte normal.

Après l'intervention, l'enfant souffrit de fortes douleurs dans le quadrant inférieur gauche de l'abdomen, et c'est sur la suspicion clinique persistante de tumeur de la granulosa qu'elle me fut envoyée pour traitement. Elle avait alors 10 ans.

Son apparence générale était celle d'une fille d'environ 14 à 15 ans, et sans entrer dans les détails, les organes génitaux correspondaient sensiblement à cet âge.

Taille : 55 3/4 inches (1 m. 41).
Poids : 105 pounds (47 kgr.).
Examens de laboratoire habituels : résultats normaux.
Examen neurologique : normal.
Radiographies : épiphyses complètement soudées, selle normale.
Métabolisme basal : moins de 21 %.
Dosage des œstrogènes dans les urines : excrétion de 20 à 25 unités-rat.
Toucher rectal : utérus de femme adulte nullipare.

L'ovaire droit était particulièrement bien développé. On notait à gauche, une très vive sensibilité et un certain empâtement, mais aucun signe manifeste de tumeur quelle qu'elle soit. En raison des douleurs persistantes dans cette région, une laparotomie exploratrice parut indiquée.

Elle montra un utérus et des annexes droits de type adulte. A la surface de l'ovaire, de nombreuses cicatrices marquaient la trace des ovulations antérieures. On y distinguait deux ou trois petits follicules kystiques et une masse jaunâtre qui était évidemment un corps jaune en régression. La biopsie montra en effet les cellules caractéristiques du corps jaune en dégénérescence. A la place des annexes gauches enlevées, on trouva des adhérences importantes autour du ligament large, de l'épiploon et de plusieurs anses intestinales. Elles furent libérées, avec une bonne péritonisation.

L'exploration de l'abdomen, y compris les surrénales, ne montrait aucun signe de masse tumorale.

L'évolution post-opératoire fut bonne. Les douleurs ont disparu. L'enfant est bien entendu restée réglée.

Observation XVI

(Novak, *ibid.* Cas n° 5).

B. H..., âgée de 2 ans et 8 mois, me fut adressée le 17 mai 1941. Elle pesait 3 kgr. 200 à la naissance et fut tout à fait normale jusqu'à janvier 1941, date à laquelle ses seins commencèrent à grossir.

Quelques mois plus tard, apparurent des poils au niveau des aisselles et des organes génitaux, et dix jours avant que je l'examine, sa première menstruation, qui dura deux jours.

Poids : 14 kgr. 900.
Taille : 92 cm.
Examen du pelvis sous-anesthésie : utérus de taille pubertaire, mesurant 5 cm. de long.
Ovaire gauche petit et granuleux.
Ovaire droit légèrement plus gros, mais lisse et ovoïde.
Aucune suspicion de tumeur.
Autres examens de laboratoire : négatifs.

Sous la réserve de conseils psychologiques, et de l'importance d'examens périodiques, l'enfant fut rendue à sa mère. Une lettre de celle-ci, datant de juin 1942, relatait qu'après la première menstruation du 10 mai 1941, l'hémorragie se reproduit le 5 juin, le 21 juin et de nouveau le 4 juillet, suivie par une longue période d'aménorrhée puis le rétablissement des règles. Sa santé était par ailleurs excellente.

Observation XVII

(Novak, *ibid.* Cas n° 6).

A. W..., âgée de 6 ans, fut examinée à l'hôpital Bon Secours le 12 août 1940. Entrée pour amygdalectomie deux mois plus tôt, on avait remarqué à ce moment l'augmentation de volume des seins, mais il n'existait pas de menstruation.

En août, à son retour pour examen de ce point de vue, elle était grande pour son âge. Taille : 1 m. 33. Poids : 28 kgr. 500.

Les seins étaient nettement développés.

Il n'y avait qu'un début de croissance légère des poils pubiens et axillaires.

L'examen du pelvis, sans entrer dans les détails, montra un stade de développement prépubertaire : lèvres bien développées, utérus long environ de 5 cm., ovaires nettement plus gros que ceux d'une enfant normale de 6 ans. Il n'y avait aucun signe de tumeur ovarienne à la palpation. Examen de laboratoire négatifs.

Bien que la petite fille ne soit pas encore réglée, on pouvait être raisonnablement certain qu'elle ne tarderait pas à l'être. On fit part à la mère de cette probabilité. Une lettre de celle-ci relate que la première menstruation s'est produite en avril 1941, huit mois après le premier examen, à l'âge de 7 ans. L'enfant est en parfaite santé, si l'on ne tient pas compte de quelques maladies infectieuses de l'enfance. Elle est « très brillante à l'école, en musique, et elle a une surprenante mémoire ».

Observation XVIII

(Novak, *Ibid.* Cas n° 7).

S. F..., âgée de 7 ans, admise à l'hospice Harriet Lane pour enfants invalides, le 20 décembre 1914, à cause d'un développement inhabituel des seins.

Poids de naissance : 3 kgr. 600.

Taille à son entrée : 1 m. 33. Poids : 30 kgr. 500.

Les seins commencent à se développer à 4 ans, et deviennent très gros, les mois suivants.

A son entrée, ils ont 16 cm. de diamètre, pendants, avec une aérole bien marquée autour des mamelons. De nombreux poils pubiens, mais pas de poils axillaires. Elle n'était pas encore réglée.

Examens neurologique, radiologique et laboratoire négatifs. Les organes génitaux externes étaient beaucoup plus développés que ceux d'une fille de son âge.

Malheureusement, on ne retrouve pas trace d'un examen gynécologique.

Elle ne resta que quelques jours, mais revint le 31 décembre, sa mère ayant remarqué une hémorragie vaginale, qui était évidemment la première menstruation. On ne put suivre le cas plus longtemps.

Observation XIX

(Novak, *Ibid.* Cas n° 8).

L. McD..., âgée de 6 ans 1/2, fut admise au Harriet Lane Home, Johns Hopkins Hospital, le 6 avril 1939. A l'âge de 2 ans, la mère remarqua que les seins de l'enfant devenaient pleins et arrondis, le gauche surtout. Quelques mois plus tard apparut un écoulement menstruel peu abondant durant un jour. La deuxième menstruation ne survint que huit mois plus tard, mais depuis les périodes sont espacées de deux ou trois mois, et durent de un à trois jours.

Les poils pubiens et axillaires survinrent dans l'année qui suivit les premières règles.

L'apparence générale est décrite comme celle d'une fille d'environ 15 ans. Le visage est mûr.

L'enfant est serviable et intelligente. Taille : 1 m. 33. Examen gynécologique : organes génitaux externes et internes beaucoup plus développés qu'il n'est normal à son âge et voisins de ceux d'une fille pubère.

Pas de signes de tumeur à la palpation. Dosage d'œstrogènes dans les urines : moins de 3 unités-rat par litre.

L'âge de développement osseux correspond à 12 ans. Métabolisme basal : moins 4.

Autres examens de laboratoire sans signification.

Laparotomie exploratrice : pas de tumeur ovarienne évidente : ovaires « plus jaunes » que l'ovaire adulte normal. Pas de corps jaune visible, mais la biopsie de l'ovaire droit montra un follicule mûr.

L'utérus mesurait 6 cm. de long, les ovaires 3 cm. sur 1 cm. 5 et 1 cm.

D'après la mère, en octobre 1940, l'enfant se portait bien, et était réglée tous les mois pendant deux jours.

Observation XX

(Novak, *Ibid.* Cas n° 9).

N. L..., âgée de 5 ans, admise le 20 avril 1943 dans le service du Dr T. K. Glavin (St Joseph's Hospital).

Développement progressif des seins et des poils pubiens et axillaires pendant l'année précédente. Première menstruation apparue en novembre 1942 et durant six jours. Les périodes restent régulières toutes les quatre semaines.

Organes génitaux externes de type pubertaire.

Examens de laboratoire négatifs.

L'ovaire gauche paraissant quelque peu plus gros que le droit, l'intervention exploratrice fut pratiquée, mais ne montra aucune évidence histologique de tumeur de la granulosa. Les organes pelviens, au cours de l'intervention, étaient semblables à ceux d'une fille de 15 ans. On fit l'ablation de l'ovaire gauche pour examen histologique, qui montra de nombreux follicules à différents stades de maturation, mais pas de corps jaunes.

Observation XXI

(Decourt, Laplane et Beclère, *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 7 juillet 1944) [31].

La fillette que nous avons l'honneur de vous présenter est âgée de 9 ans 1/2. Elle a la taille d'un enfant de son âge, mais elle est

réglée depuis neuf mois et présente des caractères sexuels secondaires dont le développement ferait honneur à une adolescente de 14 à 15 ans.

Née le 7 octobre 1934, Vle... Christiane pesait à sa naissance 2 kgr. 350. A l'âge de 15 jours, les glandes mammaires ont sécrété du colostrum pendant une quinzaine de jours et elles auraient, dès la petite enfance, présenté un certain degré d'hypertrophie, dessinant un relief apparent. Néanmoins, la croissance et le développement général n'ont présenté aucune anomalie jusqu'à l'apparition des caractères pubertaires. L'enfant a marché à 18 mois, parlé vers 22 mois, et n'a donné aucun souci, en dehors des fièvres éruptives banales.

Elle est enfant unique. Sa mère n'a pas fait de fausse couche et présente, depuis l'âge de 14 ans, des règles régulières, se répétant tous les vingt-cinq jours et durant sept jours. Le père est inconnu. La grand'mère maternelle a été réglée à 11 ans et est de taille inférieure à la moyenne. Elle a eu, en dehors de la mère de la malade, un fils et une fille, celle-ci réglée à 14 ans.

Depuis un an Christiane a pris de l'embonpoint ; sa poitrine s'est développée, des poils pubiens sont apparus ; et le 25 octobre 1943 est survenue une première menstruation. Celle-ci s'est renouvelée le 25 décembre, le 14 janvier, le 17 février, le 10 mars et, depuis lors, régulièrement tous les mois.

Les règles durent chaque fois huit à dix jours et sont abondantes. Elles sont précédées, pendant plusieurs jours, d'une poussée de gonflement mammaire.

Examen le 24 mars 1944 :

Taille : 1 m. 245. Poids : 32 kgr. 200.

Avec une si petite taille (qui correspond réellement à l'âge de l'enfant) il est frappant de voir contraster un aspect morphologique qui est celui d'une adolescente de 14 à 15 ans. Si on ne peut parler d'obésité, la répartition de la graisse est typiquement celle d'une femme adulte. Les membres sont potelés, mais l'adiposité prédomine aux racines et au niveau du tronc. Le bassin est large et très étoffé ; les épaules sont relativement plus étroites. L'abdomen pointe légèrement en obusier.

Les glandes mammaires sont très développées. La toison pubienne est fournie ; des poils apparaissent dans les aisselles. Le faciès est arrondi et poupin, mais sans infiltration de type myxœdémateux. Les cheveux sont gras.

La vulve est celle d'une fillette de 13 à 14 ans. Le toucher rectal révèle un utérus relativement petit (aspect de 13 ans). On ne perçoit aucune masse annexielle.

La petitesse relative de la taille donne à l'ensemble du corps un aspect trapu. Les mensurations indiquent une brièveté relative des membres, qui serait anormale chez une jeune fille de 14 à 15 ans, mais qui répond à l'âge de l'enfant.

Le bord supérieur du pubis est un peu au-dessous du milieu du corps (61 cm. 8). La longueur du membre supérieur est de 52 cm. 4 (bras 21 cm. ; avant-bras 18,2 ; main 13,2). Le diamètre bi-acromial est de 23 cm. 8 ; le bi-crétal iliaque de 24 cm. 3 ; le bi-trochantérien de 27 cm. 5.

On note un certain degré d'acrocyanose et une kératose pilaire discrète.

Il n'existe par ailleurs aucun signe pathologique. L'examen des différents viscères est négatif. On ne trouve en particulier ni tumeur abdominale, ni céphalée, ni troubles visuels. Le champ visuel et le fond d'œil sont normaux. Tension artérielle : 11-7 1/2. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Métabolisme basal : — 15 %. Glycémie : 0 gr. 90. Cholestérol : 1 gr. 50.

Le développement intellectuel répond à l'âge de l'enfant.

En téléradiographie, le crâne a l'aspect général d'un crâne d'enfant de 14 à 15 ans. Les dents de sagesse inférieures sont apparentes des deux côtés. Par rapport aux dimensions générales du crâne, la selle turcique paraît plutôt petite, de 4 à 5 mm. au-dessous du diamètre antéro-postérieur moyen. Les contours en sont parfaitement réguliers. Pas de calcifications anormales, ni dans la région sellaire, ni au niveau de l'épiphyse.

L'ossification des membres est très en avance sur l'âge de l'enfant. Le genou gauche, de profil, montre un degré d'ossification répondant à l'âge de 15 ans.

Au coude, la soudure des cartilages de conjugaison est complètement achevée (= 15 ans). Au poignet, l'ossification est terminée pour le premier métacarpien (= 15 ans), incomplète pour les autres métacarpiens et les épiphyses radiale et cubitale (= 14 ans).

Des dosages hormonaux ont été pratiqués dans les urines (laboratoires Byla). Malheureusement, les circonstances ne nous ont pas permis de les répéter et, l'examen ayant été fait à la veille des règles, les résultats sont d'interprétation difficile.

Il a été trouvé un taux d'hormone gonadotrope inférieur à 10 unités-souris, un taux de folliculine égal à 50 unités-souris.

Observation XXII

(Uddenberg C. F., *Acta Paediatrica*, 25 mars 1944) [104].

Antécédents familiaux : la mère de la malade et sa tante maternelle avaient été menstruées à 14 ou 15 ans, la grand'mère maternelle à 12 ans, la tante et la grand'mère paternelle à 18 ans.

Antécédents personnels : la malade est fille unique et premier enfant. L'accouchement a été sans histoire. Poids de naissance : presque 4 kgr. Alimentation et développement normaux. L'enfant marche à 11 mois et parle correctement à 18 mois.

A l'âge de 2 ans, les seins ont commencé à grossir, mais la mère

ne remarqua rien d'autre qui parut anormal dans l'apparence ou le comportement.

Rougeole à 4 ans. « Catarrhe intestinal » dans la première enfance et les années suivantes.

Fréquence de l'eczéma et des érythèmes alimentaires.

Otite, opérée des végétations à 3 ans.

Rhumes pas particulièrement fréquents.

L'enfant fut admise à l'hôpital à l'âge de 3 ans 7 mois et fut soignée trois jours pour « gynécomastie ». L'avis médical était demandé pour un écoulement vaginal, écoulement incolore, jamais teinté de brun ou de sang.

L'enfant est, pour son âge, une forte et robuste fille d'apparence floride. Taille 108 cm., poids 18 kgr. 900. Peau, chair et musculature normales. *Les seins étaient nettement augmentés de volume, de consistance molle et glandulaire.*

Rien de notable quant aux organes internes ni à l'examen neurologique.

Examen de sang : sédimentation 2 mm., hémoglobine 72 %.

Radiographie du crâne : normale à tous égards.

Dans le service de gynécologie, le toucher rectal montre un utérus et des annexes normaux pour l'âge de l'enfant.

Un an plus tard, la petite fille est de nouveau admise à l'hôpital à 4 ans 8 mois. Le jour de son admission, il y avait eu *une hémorragie de type menstruel évident.* Sa mère avait également constaté que depuis un an étaient apparus quelques poils pubiens.

Rien d'anormal dans le comportement. L'enfant était en pleine santé, vivante et jouait comme les autres enfants. C'était une fille robuste et bien nourrie, d'apparence bien portante.

Taille : 120 cm. Poids : 23 kgr. 500.

Circonférence cranienne : 53 cm.

Circonférence abdominale : 56 cm.

Tour de poitrine : 66 cm.

On note une *touffe très épaisse de poils pubiens.* Mais, par ailleurs, la pilosité n'est pas anormale pour l'âge. Les seins sont gros et bien développés. La voix est légèrement plus profonde qu'on aurait pu s'y attendre.

Organes internes : rien de pathologique en dehors d'un léger souffle systolique. Examen neurologique et fond d'œil : normaux.

Organes génitaux externes : on remarque l'abondance du tissu adipeux au niveau du mont de Vénus et un net développement des grandes et des petites lèvres. Mais il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne. La ligne blanche est légèrement pigmentée.

Toucher rectal : on perçoit un utérus de la taille d'un bout de pouce, un ovaire gauche gros comme une noisette et un ovaire droit normal pour l'âge de l'enfant. Il n'y a aucune tumeur ni manifestation pathologique des organes génitaux.

La tension artérielle prise à plusieurs occasions donne les chiffres suivants : 11 1/2-7, 12-8, 11-8.

Sang :

Glycémie à jeun : 0,90.

Hyperglycémie provoquée (35 gr. de dextrose) : la glycémie s'élève en une heure à 1 gr. 60 et tombe trois-quarts d'heure plus tard à 0,70.

Protides totaux	71,5
Albumine	42
Globuline	29
Cholestérol	1,92

Formule sanguine :

Hémoglobine	90 %
Hématies	5.220.000
Diamètre	6,5 à 7 μ
Leucocytes	14.600
Polys neutrophiles	51 %
Lymphocytes	46
Monocytes	3

L'enfant donnant l'impression à son entrée d'une infection légère, une nouvelle formule est faite quinze jours plus tard :

Hématies	4.680.000
Hémoglobine	80 %
Diamètre	7,3 à 7,5 μ
Leucocytes	8.800
Polys neutrophiles	50 %
Lymphocytes	41
Monocytes	9

Sédimentation : 8 mm. en une heure.

Test de Friedmann-Schneider : négatif.

Dosages d'hormones dans les urines (après la fin de la période de la première menstruation) : Prolan A : 80 unités-souris ; folliculine : 20 unités-souris.

Radiographie du crâne : normale.

Pyélographie : bassinet, uretères et ombres rénales normales.

L'examen radiologique de l'abdomen et du bassin ne montre rien de pathologique.

Radiographie du poignet gauche : *tous les points d'ossification sont déjà apparus avec une délimitation nette des os du carpe, correspondant à un âge d'au moins 10 ans.*

L'enfant avait encore ses dents de lait en bon état.

Mentalement, elle semblait être bien développée. Elle jouait et

s'occupait comme les autres petites filles de son âge. Les tests de Binet Simon donnent un âge mental de 4 ans.

Trois mois plus tard, la malade est à nouveau examinée à la consultation externe. D'après sa mère, elle n'a pas eu d'autre période menstruelle. Elle était bien portante comme d'habitude, vivante et gaie. On ne constate rien de pathologique à l'examen des organes internes.

Les seins sont comme au précédent examen. On note une légère touffe de poils axillaires blonds. Les poils pubiens sont blonds également, avec parmi eux quelques poils sombres isolés. On constate de plus une pilosité légèrement accrue de poils blonds sur le sacrum.

Sang : hémoglobine : 86 % ; vitesse de sédimentation : 4 mm.

Mensuration : taille 122 cm. ; poids 25 kgr.

Dosages hormonaux :

Prolan A : 40 unités-souris par litre ; folliculine : 32 unités-souris par litre.

Nouvel examen à la consultation externe quatorze mois plus tard. L'enfant a alors 6 ans et 1 mois. Sa mère raconte qu'elle a présenté pendant les douze derniers mois des *menstruations toutes les trois ou quatre semaines, d'une durée de quatre jours.* La dernière menstruation avait eu lieu deux semaines avant l'examen.

Deux mois plus tôt sont apparues les premières dents définitives.

L'enfant n'a pas été malade, restant brillante et vivante, ne se plaignant jamais ni de mal à la tête, ni d'autres douleurs. Elle ne se sentait pas fatiguée.

La mère jugeait son comportement particulièrement enfantin ; elle jouait comme les autres petites filles et ne manifestait aucun intérêt pour les garçons.

Examen :

Taille : 133 cm.
Tension artérielle : 11 1/2-8.
Urines acides : ni sucre, ni albumine.
Culot urinaire : quelques cellules épithéliales.

Sang :

Azote non protéique	0 gr. 30
Vitesse de sédimentation	8 mm. en 1 heure
Hématies	4.450.000
Hémoglobine	79 %
Diamètre	7 à 7,2 μ
Leucocytes	9.700
Polynucléaires	50
Eosinophiles	0,5
Lymphocytes	45
Monocytes	4,5

Le pharynx est légèrement rouge, les amygdales rouges et anfractueuses. L'enfant présente comme auparavant à l'auscultation du cœur, un léger souffle systolique.

On ne constate rien de pathologique à l'examen des autres organes internes.

La vulve est agrandie en général sans hypertrophie relative du clitoris.

Il existe une touffe épaisse de poils pubiens sombres, de configuration féminine et une pilosité sombre marquée sur le sacrum. La pilosité axillaire est composée de poils clairsemés et clairs. On remarque une augmentation de la pilosité au niveau de la face antérieure des cuisses et des jambes.

L'examen neurologique ne révèle rien d'anormal, si ce n'est une hypotonie musculaire considérable aux membres supérieurs. Cette diminution du tonus musculaire se manifeste également par une démarche traînante et dans la façon de l'enfant de se tenir debout.

Dosages hormonaux :

Prolan A : 40 unités-souris par litre ; folliculine : 20 unités-souris par litre.

Discussion :

L'enfant dépasse la *taille* normale de son âge. La *formation osseuse* est précoce : le point d'ossification du pisiforme est apparu, ce qui correspond environ à l'âge de 10 à 12 ans. Par contre, la dentition est normale. Le tour du crâne est augmenté : 53 cm. à 5 ans au lieu de 50, ce qui s'accorde avec la croissance du tour de tête à la puberté et avec l'observation de maturité précoce.

Les examens de sang, normaux, sont du type infantile.

La tension artérielle est nettement augmentée : 11 à 12, ce qui s'accorde avec son augmentation dans la période prépubertaire.

Le métabolisme basal est augmenté d'environ 25 %, ce qui peut s'expliquer par la croissance rapide.

Rien dans *le comportement mental* de l'enfant n'est noté qui dévie ce qui est normal à son âge. Elle n'est pas « féminine », n'est en aucune façon embarrassée ou consciente de son corps et joue de façon normale avec les autres enfants de son âge. Elle ne montre aucun intérêt sexuel.

Diagnostic étiologique :

Tumeur de la granulosa : La palpation du pelvis montre un ovaire de la taille d'une noisette, l'autre étant normal, mais il ne faut pas oublier qu'au moins un ovaire doit présenter un certain degré de développement pour pouvoir produire la dose d'hormone suffisante à provoquer un tableau de puberté.

Les quantités d'hormones excrétées et la longueur de l'évolution militent contre ce diagnostic.

Tumeur surrénale : La faible hypertrichose du corps constatée

dans notre observation ne ressemble en aucune manière à la précoce, sombre et abondante pilosité des tumeurs surrénales. Il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne, l'agrandissement de la vulve est global. De plus, le tableau est dominé par l'hypertrophie mammaire et le flux menstruel, inhabituels dans les affections surrénales.

Enfin, palpation, radiographie simple et après préparation ne montrent aucun signe de tumeur surrénale, et concourent à éliminer ce diagnostic.

Peut-être la faible hypertrichose et la voix relativement grave peuvent-elles être interprétées comme les signes d'une coordination déficiente d'un appareil hormonal prématurément mis en branle.

Affections cérébrales : dans les antécédents, on ne retrouve aucune lésion inflammatoire ou traumatique du cerveau. L'examen neurologique est entièrement négatif. Seule est à noter l'hypotonie musculaire. Ce signe rapproche notre malade des cas décrits par Sjöbring sous le nom d'encéphalite bénigne chronique, caractérisée par une hypotonie physique et psychique avec fatigabilité marquée et dont la cause serait à rechercher dans la fréquence des infections banales : amygdalite, adénoïdite, otites, justement retrouvées chez notre enfant.

Mise à part cette étiologie, on en arrive au diagnostic de *puberté précoce pure,* diagnostic par exclusion. Il est à noter qu'il y a deux cas dans la famille de puberté tardive. Ce cas s'ajoute à ceux qui montrent que la majorité des pubertés précoces restent sans faire la preuve d'une localisation causale.

PLACE NOSOLOGIQUE DE NOTRE OBSERVATION

Nous l'avons vu, on peut éliminer, dans le cas de Danielle, les tumeurs surrénales et ovariennes, et aucun fait positif ne témoigne en faveur d'une lésion cérébrale. Par contre, cette enfant s'identifie de la manière la plus parfaite avec le type constitutionnel, tel que nous l'avons décrit, à tel point que nous n'avons pas hésité, dans ce chapitre, à la prendre à plusieurs reprises comme exemple.

Nous croyons donc que, sans préjuger de son mode d'action, il faut invoquer dans ce cas un facteur héréditaire qui a fait jouer plus tôt le mécanisme endocrinien de la puberté.

Nous pensons donc que le pronostic est excellent, et qu'il n'est point d'autre attitude à prendre que celle que nous avons indiquée.

Peut-être l'avenir infirmera-t-il notre thèse ou apportera-t-il, au contraire, des éléments qui feront plus solide cette théorie pathogénique de la puberté précoce essentielle.

CONCLUSIONS

1° La puberté précoce chez la petite fille n'est pas un syndrome univoque, ni au point de vue symptomatique, ni du point de vue étiologique, les variations symptomatiques dépendant de la cause.

2° Il comporte généralement deux éléments :

— Des phénomènes de précocité sexuelle ;

— Des phénomènes de précocité de croissance et d'ossification.

3° Il faut distinguer, au point de vue symptomatique :

a) *La macrogénitosomie des tumeurs surrénales* qui entre dans le cadre du syndrome génito-surrénal, et qui n'est qu'une précocité sexuelle apparente, puisqu'il en manque la manifestation essentielle : la menstruation.

Elle s'accompagne d'hypertrichose et d'une tendance virilisante dont la manifestation la plus constante est l'hypertrophie clitoridienne. Il s'agit de tumeurs bénignes ou malignes du cortex surrénal justiciables d'une chirurgie efficace.

b) Les autres syndromes de puberté précoce, qui réalisent un tableau en tous points comparables à la puberté normale et qui font de ces enfants de véritables « femmes en miniature ».

4° Dans ce second ordre de faits :

a) *Les tumeurs de l'ovaire à fonction endocrine* ont une place bien à part :

Elles réalisent un tableau de puberté précoce harmonieux, mais incomplet car l'ovulation fait défaut, la précocité sexuelle n'étant due qu'à l'excès d'œstrogènes produits par la tumeur, née au sein d'un ovaire resté infantile, fait objectivé par le passage de grandes quantités de folliculine dans les urines.

La découverte de la tumeur pelvienne est une indication for-

melle à l'intervention chirugicale, l'ablation de la tumeur entraînant la rétrocession des symptômes. Il s'agit en général de tumeurs de la granulosa qui, bien qu'histologiquement malignes, comportent un bon pronostic post-opératoire.

b) *Les causes cérébrales* sont diverses :

— hydrocéphalie,
— encéphalite,
— et surtout tumeurs.

Il ne s'agit pas de lésions pinéales comme on le croyait autrefois, mais de l'atteinte d'un centre sexuel hypothalamique inhibiteur de la fonction gonadotrope ante-hypophysaire.

La puberté précoce est complète, elle s'accompagne d'ovulation.

c) *La puberté précoce essentielle*, la plus fréquente, mérite d'être isolée en un type constitutionnel qui ne représente pas autre chose qu'une puberté normale survenue avant l'heure.

Le mécanisme en est inconnu ; il est logique de la placer dans une altération du gène.

Le rôle du médecin se bornera à prévenir la famille de la possibilité de grossesse et à aider l'enfant et ses parents dans le passage d'une période difficile dont les problèmes cesseront de se poser à l'âge normal de la puberté.

L'enfant précoce aura alors devant elle une destinée semblable à celle de toute autre femme dont rien, sauf une taille généralement petite, ne la distinguera.

Vu : le Président de thèse,
M. CATHALA.

Vu le Doyen,
BINET.

Vu et Permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adair (F. L.) and Watts (R. M.). — Study of hormonal contents of ovarian cyst fluids. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1937, 34, 799-813.
2. Albright (F.), Butler (A. M.), Hampton (A. O.) and Smith (P.). — Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfonction, with precocious puberty in females ; report of 5 cases. *New England J. Med.*, 1937, 216, 727-746.
3. Apert (E.). — Dystrophies variées (hermaphrodisme, puberté précoce, hirsutisme, obésité) en coïncidence avec des lésions des capsules surrénales. *Bulletin médical*, 21 déc. 1910, 1161-1166.
4. Bailey (R.), Buchanan (D. N.) and Bucy (R. C.). — Intracranial tumors of infancy and childhood. Chicago University of Chicago Press, 1939, Cases 68 et 91.
5. Benoit (J.) et Kehl (R.). — Nouvelles recherches sur les voies nerveuses photoréceptives et hypophysostimulantes chez le canard domestique. Comptes rendus Soc. de Biol., 1939, 131, 89.
6. Binet (A.). — Vie sexuelle de la femme : La Puberté, p. 27 ; La puberté précoce, p. 60, 2e éd. Exp. Scient. Franç.
7. Binet (A.). — Propos sur la puberté précoce. *Paris médical*, 1938, 2, 470-473.
8. Bing (J. F.), Globus (J. H.) and Simon (H. J.). — Pubertas precox : survey of reported cases, and verified anatomical findings with particular reference to tumors of pineal body. *Journ. Mt Sinaï Hosp.*, 1938, 4, 935-965.
9. Bland (P. B.) and Goldstein (L.). — Granulosa cell tumor of ovary in child with precocity. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1934, 28, 596-600.
10. Boix-Barrios (J.). — El sindrome pineal (macrogenitosomie précoce chez une fille de 9 ans). *Pedatria espana*, 1936, 25, 71-83.
11. Boularan, Cahuzac, Salvador et Genesseau. — Macrogénitosomie et gynandrie chez un sujet porteur de deux tu-

meurs cortico-surrénales incluses dans les ligaments larges. *Ann. d'Endocrinol.*, 1945, 6, 57-82.

12. *British Medical Journal*, n° du 24 février 1945, pp. 268 et 269.

13. Bronstein (I. P.). — Hypergenitalism in children. *J. Pediat.*, 1939, 14, 203.

14. Bronstein (I. P.), Luhan (J. A.) and Mavrelis (W. B.). — Sexual precocity associated with hyperplastic abnormality of the tuber cinereum. *Am. J. Dis. of Child.*, 1942, 64, 211-220.

15. Bronstein (I. P.), Luhan (J. A.) and Mavrelis (W. B.). — *Id.* Report of a case. Discussion : Drs Weil, Dey, Weinberger, Bailey, Bronstein. *Arch. of Neurol. and Psych.*, 1942, 48, 1022-25.

16. Broster (L. R.) and Vines (H. W. C.). — Note on adrenal cortex. *Brit. Med. J.*, 1937, 1, 662.

17. Broster and others. — The adrenal cortex and intersexuality. London, 1938.

18. Burghi, Salvador. — Sindrome de macrogenitosomia precoz en una nina de 9 anos. *Archiv. Españoles de Pediatria*, 1923.

19. Cadiz (R.) y Saavedra (C.). — Sobre un caso de tumor de la granulosa (Puberté précoce chez une fille de 6 ans). *Bol. Soc. Chilena de Obst. y Ginec.*, 1939, 4, 349-384.

20. Callier (J. F.). — Contribution à l'étude de la puberté précoce chez la femme. Thèse Nancy, 1938.

21. Catchpole (H. R.) and Greulich (W. W.). — Excretion of ganadotropic hormone by prépuberal and adolescent girls. *Proc. of the Am. Physiol. Soc.*, 1940, 129, 331.

22. Castex (M. J.), Malamud (T.). — Pubertad precoz o macrogenitosomia precoz. *Rev. de la Assoc. Med. Argentina*, 1922, n°s 211-212.

23. Chaschinsky (P. C.) und Jerchow (S. I.). — Uber pubertas praecox und schwangerschaft mit rechtzeitiger geburt bei einen 5 jährigen Mädchen. *Zentralbl. f. Gynäk*, 1933, 57, 2252.

24. Clark (W.-L.), Beath (J.), Riddoch (G.) and Dott (N. M.). — The hypothalamus : Morphological, functional and Surgical aspects. London, Oliver and Boyd, 1938, p. 180.

25. Collett (A.). — Genito-suprarenal syndrome (suprarenal virilism) in a girl one and one half years old, with successful operation. *Am. J. Child.*, 1924, 27, 204-218.

26. Cornil (L.) et Schachter (M.). — Sobre los tumores de la granulosa (folliculomas) del ôvario en la nina y en la lactante. *Med. España*, 1941, 6, 355-370.

27. Cushing. — Adénomes basophiles de l'hypophyse et leurs ma-

nifestations cliniques. *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, 1932.

28. Damiens (Simone). — Ostéite fibrogéodique, pigmentation cutanée et précocité de croissance. Thèse Paris, 1941, n° 44.

29. Decourt (J.) et Trotot (R.). — Acromicrie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 mai 1936, n° 19.

30. Decourt (J.) et Guillemin (J.). — Nanisme brachymélique et puberté précoce. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, n° 23-24, p. 323-326.

31. Decourt (J.), Laplane (R.) et Béclère (Cl.). — Sur un cas de puberté précoce simple, stade initial probable d'un nanisme brachymélique avec acromicrie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, 19-24, 298-301.

32. Dempsey (E. W.) and Rioch (D. M.). — Localisation in the Brain stew of œstrus response of female Guinea pigs. *J. neurophysiol.*, 1939, 2, 9.

33. De Sèze (S.) et Houdart (R.). — A propos d'un cas de nanisme micromélique d'origine hypophysaire probable. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 15-16, 185.

34. Dey (F. L.). — Changes in ovary and uteri in guinea pigs with hypothalamic lesions. *Am. J. Anat.*, 1941, 69, 61.

35. Dorff (G. B.) and Schapiro (L. M.). — Clinicopathologic study of sexual precocity with hydrocephalus. *Am. J. Dis. Child.*, 1937, 53, 481.

36. Eastlake (C.). — Pubertas praecox ; report of case of proved etiology (ovarian tumor). *Colorado Med.*, 1931, 28, 404-408.

37. Engle (F. T.). — The pituitary gonadal relationship and the problem of precocious sexual maturity. *Endocrinology*, 1931, 15, 405-420.

38. Feydit (Madeleine). — A propos d'un cas de maturité sexuelle précoce chez une petite fille de 15 mois. Thèse Paris, 1935, n° 754.

39. Fernandez de Castro y Giberga (Hugo). — Contribution à l'étude du syndrome de Frankl-Hochwart-Pellizzi (macrogénitosomie précoce). Thèse Paris, 1935, n° 787.

40. Fischer (H. S.). — Precocious Menstruation. *Am. J. of Obst. and Gynaec.*, 1940, 39, 525-527.

41. Ford (F. R.) and Guild (H.). — Precocious puberty following measles encephalomyelitis and epidemic encephalitis with discussion of relation of intracranial tumors and inflammatory processes to syndrome of macrogenitosomia praecox. *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, 1937, 60, 192-203.

42. Frank (R. T.). — Premature sexual development in children

due to malignian ovarian tumors with special reference to hormonal studies and after-treatment. *Am. J. Dis. Child.*, 1932, 43, 942-946.

43. Frankl-Hochwart. — Du diagnostic des tumeurs de la glande pinéale. *Deutschen Zeitschr. f. Nervenheitkunde.* Leipzig, 1909, n° 37 ; *R. N.*, 1911, 1, 680.

44. Gallais (Alfred). — Le syndrome génito-surrénal (étude anatomo-clinique). Thèse Paris, 1912.

45. Gareiso (A.) et Marotta (A.). — Consideraciones sobre dos casos de macrogenitosomia precoz. *Revista Med. Latina Americana*, 1928, Ano 13, n° 155, pp. 2086-2100.

46. Gaudier (M.). — *Bull. et Mém. Soc. de Chirurg. de Paris*, 1908, 34, 712.

47. Gautier. — Des hémorragies génitales des petites filles, de la menstruation et de la maturité précoce. *Revue médicale de la Suisse Romande*, 1884.

48. Gesell, Hartmann and Thomson. — Mental and physical growth in pubertas praecox ; report of 15 years study and cases. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1939, 41, 755-772.

49. Giedosz. — Le « système extra-hypophysaire » et les ovaires. Comptes rendus Soc. de Biol., 1938, n° 129, 1222-1224.

50. Globus (J. H.) and Silbert (S.). — Pinealomas. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1931, 25, 937.

51. Gragert (O.) und Wiesener (E.). — Pubertas praecox partialis bei einem vier jährigen Mädchen mit polymorphzelligen ovarial sarcom. *Ztblt. f. Gynäk.*, 1937, 61, 752-760.

52. Gross (R. E.). — Neoplasms producing endocrine disturbances in children. *Am. J. Dis. Child.*, mars 1940, p. 549-579.

53. Hamant (A.), Cornil (L.) et Mosinger (M.). — Le folliculome de l'ovaire. *Bull. du cancer*, 1939, 18, 788-797.

54. Harris (G. W). — The induction of ovulation in the rabbitt by electrical stimulation of the hypothalamic-hypophysial mechanism. Proc. Roy. Soc. London, 1937, 122, 374.

55. Heuyer (G.), Lhermitte, De Martel et Vogt (Cl.). — Un cas de macrogénitosomie précoce liée à un épendymogliome de la région mamillo-tubérale. *R. N.*, 1931, 2, 194-210.

56. Holland (E.) and Mc Hogh (T.). — Granulosa cell tumor in child 2 1/2 years old. *South African Med. J.*, déc. 1938, p. 888.

57. Horrax (G.) and Bailey (P.). — Tumors of the pineal body. *Arch. neurol. and Psych.*, 1925, 13, 422-470.

58. Kese (G.). — Un cas rare de puberté précoce. *Ztblt f. Gynäk.*, 1943, 67, 1595-1598.

59. Klaften (E.). — Maligner granulosa zell tumor und sexuelle Frühreife. *Ztblt f. Gynäk.*, 1934, 58, 204-215.

60. Krabbe, Knud (H.). — The pineal gland, especially in relation to the problem of its supposed significance in sexual development. *Endocrinology*, 1923, 7, 379-414.

61. Laroche (Guy). — La puberté. Paris, Maloine, 1938.

62. Le Lorier et Auclair (J. M.). — Tumeur de la granulosa chez une fillette, puberté précoce puis ménorragies, ablation de la tumeur, disparition des ménorragies, modifications régressives du caractère psychique. *Gynéc. et Obst.*, 1943, 43, 118-120.

63. Lesné (E.), Dreyfus-Sée (G.) et Lièvre (J. A.). — Hirsutisme consécutif aux oreillons ; radiothérapie sur les régions surrénales ; diminution de l'hypertrichose. *Bull. Soc. Pédiat. Paris*, 1930, 28, 94-102.

64. Lhermitte (J.). — Etude clinique et anatomique de la macrogénitosomie précoce (syndrome de Pellizzi). *Bull. Soc. Pédiat. Paris*, 1938, 36, 761-774.

65. Lull (C. B.). — Pubertas praecox due to ovarian tumors. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1941, 41, 445-454.

66. Mannheimer (E.). — Pubertas praecox due to dextro lateral granulosa cell tumor of ovary in 4 years old girl. *The Journ. of Pediat.*, 1938, 12, 350-356.

67. Mengert (W. F.). — Précocious puberty due to ovarian cyst in 5 years old girl. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1939, 37, 485-488.

68. Meyer (Robert). — Pathology of some special ovarian tumors and their relations to sex characteristics. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1931, 22, 697-713.

69. Milhit et Papaïoannou (M^lle^ A.). — Un cas de maturité sexuelle précoce chez une enfant de 15 mois. *Bull. Soc. Pédiat. Paris*, 1934, 32, 148-157.

70. Mondor, Ducroquet et Léger. — Ostéite fibro-géodique disséminée, pigmentation cutanée et puberté précoce (syndrome d'Albright). *Revue de Chirurgie*, 1942, 80, 1-24.

71. Moniz (Egas) et Lima (Almeida). — Paraplégie et macrogénitosomie précoce dans un cas d'hydrocéphalie congénitale avec os du crâne épais. Aspect en pattes d'araignée de la circulation cérébrale des hydrocéphaliques. *R. N. I.*, 1932, 693-703.

72. Nathanson (J. T.) et Aub (J. C.). — Excretion of sex hormones (in urine) in abnormalities of puberty. *Journ. of Clinical Endocrinology*, 1943, 3, 321-330.

73. Neurath (R.). — Die pubertat. Wien, 1932.

74. Niccolaï. — Contributo clinico allo studio della sindromi epiphysario e funzioni endocrini. *Rivista critica di clinica medica*, 1914, 16-17 ; *R. N.*, 1917, 1, 22.

75. Novak (E.). — Granulosa-cell ovarian tumor as cause of precocious puberty with report of 3 cases. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1933, 26, 505-519.

76. Novak (E.). — Gynecological and Obstetrical Pathology with clinical and endocrin relations, 1940.

77. Novak (E.). — Constitutional type of female precocious puberty with report of 9 cases. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1944, 47, 20-42.

78. Novak (E.) and Gray (L. A.). — Clinical and pathologic differentiation of certain special ovarian tumors : granulosa-cell tumor, arrhenoblastoma, dysgermina, Brenner tumor. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1936, p. 213.

79. Novak (E.) and Long (H.). — Ovarian tumors associated with secondary sex changes : granulosa-cell carcinoma and arrhenoblastoma. *J. A. M. A.*, 1933, 101, 1057-1064.

80. Ogle (J. W.). — Trans. Path. Society of London, 1865, 16, 250.

81. Orth (J.). — Arbeiten aus den Pathologischen Institut in Göttingen. Berlin, 1893.

82. Pacaud. — Syndrome de Pellizzi (macrogénitosomie précoce). Thèse Paris, 1921.

83. Pahl (I.). — Granulosa-cell tumor in Kinderalter. *Arch. f. Gynäk.*, 1931, 197, 736-750.

84. Palmer (A.). — Œstrogenic hormone in urine and tumor of patient with granulosa cell tumor of ovary. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1939, 37, 492-494.

85. Parks (J.). — Precocious Puberty with granulosa cell tumor of ovary. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, 1938, 36, 676-679.

86. Pellizzi. — Syndrome épiphysaire : « Macrogénitosomie précoce ». *Riv. ital. di Neuropathol. Psichia e Ellectrotera*, 1910, 5 et 6, 193-250 ; *R. N.*, 1911, 2, 110.

87. Peyron et Montpellier. — *E. M. C.*, t. 6. Tumeurs des Annexes, p. 633.

88. Pottenger (F. M.) and Simonsen (D. G.). — Male sex stimulating and female sex regressing fraction from adrenal gland. *Endocrinology*, 1938, 22, 197-202.

89. Reilly (W. A.), Lister (H.) and Hinman (F.). — Pseudo-sexual precocity. The adrenal-cortical syndrome in preadolescent girls ; report of a successfully operated case. *Endocrinology*, 1939, 24, 92-114.

90. Reuben (M. S.) and Manning (G. R.). — Precocious Puberty. *Arch. of Pediatry*, 1922, 39, 769-785 ; 1923, 40, 27.

91. Riche (A.). — Thèse de Lille, 1907.

92. Rivoire (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie, 4e édition. Masson, Paris, 1942.

93. Roussy (G.) et Gournay (J. J.). — Hypophyse et région infundibulo-tubérienne. *Traité de Physiol. normale et pathol.*, t. IV. Les sécrétions internes. Masson, Paris, 1928.

94. Rush (H. P.), Bilderbach (J. B.), Slocum (D.) and Rogers (A.). — Pubertas praecox (macrogenitosomia). *Endocrinology* 1937, 21, 404-411.

95. Schlesinger (Bernard). — Hydrocephalus with precocious Puberty following post-basic meningitis. Proc. Roy. Soc. London (section for study diseases of children), 1934, 29, 149.

96. Siegmund (H.). — Pubertas praecox als Folge Chorion epitheliomatöser Wucherungen. *Arch. f. Gynäk*, 1932, 149, 498-514.

97. Sigrist (E.). — Uber drei Falle von genuiner und einen Fall von zerebraler pubertas praecox. *Ann. Paediat.*, 1940, 155, 84-106.

98. Sobelman (Marc). — Contribution à l'étude des syndromes de puberté précoce. Thèse Paris, 1925, n° 191.

99. Sorrel (E.) et Sorrel-Déjerine (Mme). — Un cas de macrogénitosome gynandre. *R. N.*, 1935, 1, 206.

100. Stabler (F.) and Thomson (J. G.). — Granulosa cell tumor with precocious sexual development in child aged 6. *Journ. of Obst. and Gynaec. Brit. Emp.* 1940, 47, 199-205.

101. Taylor (N.) and Schaeffer (R. L.). — Non neoplastic hypergenitalism ; analysis of 17 cases. *Psychosom. Med.*, 1943, 5, 10-14.

102. Thompson (W. O.) and Heckel (M. J.). — Precocious sexual development from anterior pituitary-like principle. *J. A. M. A.*, 1938, 110, 1813-1818.

103. Tisserand (M.). — La Puberté féminine. *E. M. C.*, 1939, 2e éd., p. 147 à 151.

104. Uddenberg (C. E.). — On the precocious puberty. *Act. Paediatrica Stockholm*, 1944, 31, 310-319.

105. Van der Bogert. — Virilism and hypertrichosis in infancy associated with adrenal tumor. *J. of Pediat.*, 1933, 3, 629-634.

106. Varangot (J.). — Les tumeurs de la granulosa (folliculomes) de l'ovaire. Thèse Paris, 1937.

107. Walter (W.), Wilder (R. M.) and Kepler (E. J.). — Suprarenal cortical syndrome with presentation of 10 cases. *Am. Surg.*, 1934, 100, 670-688.

108. Weinberger (L. M.) and Grant (F. C.). — Precocious puberty and tumors of the hypothalamus. Report of a case and review of the litterature with a pathophysiologic expla-

nation of the precocious sexual syndrom. *Arch. of Int. Med.*, 1941, 67, 762-792.

109. Young (H. H.). — Genital abnormatities, hermaphroditism, and related adrenal diseases. William et Wilkins, Baltimore, 1937.

110. Zondek (H.). — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. Paris, Maloine, 1938.

438. — Impr. Jouve et Cie, 15 rue Racine Paris (N° 31.0939). — 3-47.